

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Robert CLAISSE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 11 Mai 1908, à PARIS (Seine)

**L'indoxylémie
dans les maladies du rein**

En particulier dans les néphrites chroniques,
les néphrites aiguës, les anuries,
le rein polykystique

Président : M. PASTEUR-VALLERY-RADOT, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Robert CLAISSE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 11 Mai 1908, à PARIS (Seine)

**L'indoxylémie
dans les maladies du rein**

**En particulier dans les néphrites chroniques,
les néphrites aiguës, les anuries,
le rein polykystique**

Président : M. PASTEUR-VALLERY-RADOI, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1940

1. — Professeurs

Anatomie.	MM.
Physiologie.	ROUVIERE.
Physique médicale.	Léon BINET.
Chimie médicale.	STROHL.
Bactériologie.	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale.	BAUDOUIN.
	PASTEUR-VAL-
	LERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale.	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-
	LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.	VELTER.
Clinique urologique.	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire.	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DEGREZ (H.).. Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	DESOLLE Médecine légale.
BERNARD Et.. Pathologie médicale.	DIGONNET Obstétrique.
BESANÇON (J.) Hydrologie.	DOGNON Physique.
BONNET Bactériologie.	FEVRE Pathologie chirurgicale.
BOULANGER ... Chimie.	FUNK-
BOULIN Pathologie médicale.	BRENTANO.. Pathologie chirurgicale
BROUET Pathologie médicale.	GALLIARD ... Parasitologie.
BULLIARD Histologie.	GARCIN Pathologie médicale
CACHERA Pathologie médicale.	Mlle GAUTHIER-
CORDIER Anatomie.	VILLARS.. Anatomie pathologique
COSTE Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
COUVELAIRE et Urologie.	DE GENNES ... Pathologie médicale.
DELARUE Anatomie pathologique.	GIROUD Histologie.
DELAY Pathologie médicale.	HAGUENAU ... Pathologie médicale.

MM.	
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LENEGRE	Pathologie médicale.
LEVY (M ^{re} J.)..	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.

MM.	
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.
BRULE	
CATHALA	
CHABROL	
CHEVALIER	
DONZELOT	
DUVOIR	
GASTINEL	
LAROCHE (G.)..	
LIAN	
MOREAU	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROCQ	
CADENAT	
GATELIER	
DE GAUDART-D'ALLAINES.	
LEVEUF	
MOULONGUET.	
MOURE	} Clinique obstétricale.
QUENU	
ECALLE	
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE

LE DOCTEUR PAUL CLAISSE

Médecin Honoraire des Hôpitaux de Paris

Qui fut mon premier Maître.

Qu'il trouve ici, avec toute ma reconnaissance, l'expression de ma profonde affection.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT
Professeur de Pathologie Médicale
Médecin de l'Hôpital Bichat
Membre de l'Académie de Médecine

En témoignage de notre respectueux attachement, et de notre profonde gratitude pour l'intérêt qu'il n'a cessé de nous témoigner.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT
MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET
MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT

Externat en premier

MONSIEUR LE DOCTEUR GUTMANN

Internat

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HAGUENAU
MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
MONSIEUR LE DOCTEUR CAIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

Avec le souvenir très reconnaissant
des heures passées dans leurs services
où nous fut prodigué leur enseignement.

AU DOCTEUR P. SOULIE
Médecin des Hôpitaux de Paris

Avec toute notre gratitude.

AU DOCTEUR P. BLAMOUTIER

Qui fut notre guide, notre conseil-
ler, en toute amitié.

AUX MIENS

A MES AMIS ET COLLEGUES D'INTERNAT

A MON AMI MAURICE LACHAUX

Très cordialement.

L'indoxylémie dans les maladies du rein

INTRODUCTION

La rétention de l'indoxyle dans le sang, de même que son élimination urinaire, ont donné lieu à un grand nombre de publications, tant en France qu'à l'étranger. Il nous a paru cependant intéressant de reprendre l'étude de l'indoxylémie dans les maladies du rein et plus particulièrement dans les néphrites chroniques, car nombre d'opinions restent contradictoires quant à sa valeur séméiologique, diagnostique et pronostique.

Du point de vue clinique, la tâche nous a été facilitée par la possibilité de suivre un grand nombre de malades de façon suffisamment prolongée, durant trois années d'internat.

Du point de vue biologique et chimique, nous avons tenté de faire la synthèse des très nombreux travaux sur l'indoxyle et les dérivés indolés. Nous estimons que l'intérêt de l'étude de l'indoxyle dépasse de beaucoup le cadre d'un simple test rénal, d'une élimination de colorant par exemple.

L'indoxyle représente, en effet, le dérivé indolé le plus important et le plus aisément dosable, et son appréciation reflète fidèlement l'état du métabolisme de l'Indol. Ce corps joue, à coup sûr, un rôle très important dans les néphrites; rôle encore obscur et bien mal connu comparativement à l'urée et ses dérivés dont l'étude est passée dans la pratique. Parmi les produits toxiques en rétention dans l'organisme, les dérivés de l'Indol, et en particulier l'indoxyle nous semblent donc mériter un intérêt majeur.

Nous tenons, avant d'aborder notre sujet, à remercier tout particulièrement ceux qui nous ont dirigé et conseillé, et, avant tout, M. le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT, qui

nous donna le sujet de cette thèse; c'est grâce au large accueil qu'il nous a réservé dans son service que nous avons pu suivre avec toute facilité un grand nombre de malades. Nous tenons également à remercier ses collaborateurs, et en particulier le Docteur P. BLAMOUTIER, de leurs précieux conseils; nos maîtres dans d'autres Hôpitaux, M. le Docteur CAIN, M. le Professeur CARNOT, M. le Professeur HARVIER, qui nous permirent d'observer de nouveaux cas dans leurs services; M. le Docteur HEITZ-BOYER, à qui nous tenons à exprimer toute notre gratitude pour les directives qu'il a bien voulu nous donner et les cas particulièrement intéressants d'anurie que nous avons pu étudier avec lui.

Les nombreux dosages que pratiquèrent MM. LAUDAT et GRIGAUT, ainsi que les conseils techniques de M. Maurice LACHAUX, qui nous permit de pousser nos recherches chimiques, nous furent infiniment précieux.

Ce travail a malheureusement été interrompu par les événements. Seule la partie clinique sera donc envisagée; de nombreux malades étaient encore en observation, chez qui l'évolution ultérieure aurait été intéressante à suivre. Nous nous bornerons à rapporter ces observations ici, en en tirant les conclusions les plus objectives.

Une étude chimique et biologique d'une part, expérimentale d'autre part, devaient faire suite à cet exposé clinique. Dans la crainte d'émettre des déductions trop hâtives, nous nous réservons de les publier ultérieurement.

HISTORIQUE

La présence de chromogène indoxylrique dans les urines est connue depuis longtemps, bien que sous des noms différents (indogotine, urocyanine, indican) et TALAMON signalait déjà la gravité d'une indicanurie persistante et abondante.

C'est avec JAFFE en 1870 que commencèrent les premières tentatives de dosage.

Mais ce sont surtout les travaux de MAILLARD en 1902 et 1903 qui ouvrirent toute une ère de recherches.

HERVIEUX, en 1904, mit en évidence l'indoxyle dans le sang : utilisant le réactif de Bouma à l'isatine chlorhydrique, il traite un litre de sérum de cheval et y révèle de l'indoxyle.

La physiologie de l'indol donne lieu à une série de recherches de GAUTIER (1908), HERVIEUX (1910), et surtout METCHNIKOFF et ses élèves (de 1908 à 1914).

Du point de vue clinique, les recherches de WIDAL avaient mis en lumière le rôle de témoin que joue l'urée dans les syndromes azotémiques. Mais certains faits, d'allure paradoxale, semblaient déjouer les lois de WIDAL. Voulant serrer de plus près le problème, on se tourna vers l'étude d'autres substances : l'azote résiduel, la créatinine. C'est alors que des auteurs, de langue allemande en particulier, ont pensé trouver la clef dans la rétention des corps aromatiques. C'est à OBERMAYER et POPPER, en 1911, que revint le mérite de découvrir que, chez les urémiques, la réaction d'OBERMAYER est positive et de fâcheux pronostic.

DORNER, en 1914, à la suite d'OBERMAYER et POPPER, croit pouvoir affirmer que l'indoxylémie est constante chez tous les urémiques, et que son taux croît parallèlement à celui de l'urée.

TCHERTKOFF estime que l'indicanémie apparaît quand l'urée

atteint 1 gr. 50 par litre et signifie une insuffisance rénale grave.

Puis JOLLES (1915-1916) propose une réaction beaucoup plus sensible et caractéristique, basée sur l'oxydation par le perchlorure de fer, en milieu chlorhydrique, d'un mélange de thymol et d'indoxyle; cette réaction se prête à un dosage colorimétrique.

Dès lors, se multiplient les travaux dans l'espoir de trouver un corps dont l'étude complète les renseignements fournis par l'urée.

Utilisant la réaction de JOLLES, HAAS étudie les taux d'indoxylémie physiologique et pathologique.

ROSENBERG recherche l'indoxylémie dans les néphrites chroniques, mais aussi dans les troubles digestifs, l'occlusion intestinale, des tumeurs hépatiques, les anuries.

BECHER, HAAS et ROSENBERG modifient la conception théorique d'OBERMAYER, mais en conservant les conclusions pratiques.

En France, LABBÉ et VITRY, BLUMENTHAL, TROISIER et BERTHELOT étudient la physiologie de l'indol et de l'indoxyle, en particulier l'origine intestinale, les transformations au niveau du foie.

DERRIEN, reprenant les conclusions d'OBERMAYER, estime que, du point de vue clinique, l'indoxylémie a une valeur diagnostique aussi précoce, et pronostique aussi précise que l'urée sanguine.

DERRIEN, GIRAUD et Mlle GIRAUD, utilisant la méthode aurique de Ville, fixent les taux d'indoxyle dans le sérum, le liquide céphalo-rachidien, les liquides pathologiques (ascite, liquide pleural...).

MICHETTI, PHOCAS envisagent les modes de formation d'indoxyle et le rôle de l'intestin dans sa production.

THIERS, adoptant les conclusions de ROSENBERG, conclut que les indoxylémies fortes sont caractéristiques des états urémiques. Il étudie également les rapports de l'indoxylémie et de l'indoxylurie.

KRAUTHAMMER, dans sa thèse en 1930, soutient l'opinion de THIERS et des auteurs allemands.

GRIGAUT, utilisant de nouvelles méthodes de dosage basées sur la réaction de JOLLES, suscite de nouvelles recherches. Celles-ci se multiplient de 1929 à 1934, tant du point de vue physiologique (HEITZ-BOYER et GRIGAUT, Guy LAROCHE, DESBORDES et POUMEAU-DELILLE) que du point de vue clinique (RATHERY, SIGWALD et DEROT ; Guy LAROCHE, SCHULMANN et DESBORDES, SERANE et MAIRE ; Guy LAROCHE, GRIGAUT, SERANE et BREHIER). La plupart de ces travaux ont d'ailleurs été résumés dans un numéro du *Journal Médical Français* (juillet 1933).

Du point de vue chimique, enfin, il faut connaître la thèse très complète de A. BIGOT sur « l'indol et ses dérivés en biologie ».

A l'étranger, signalons les travaux récents de BELTRAMETTI, TERZANI, CABRINI, BECCARDI et GHERARDI, SIRONI, en Italie ; UNDERTRILL et SIMPSON, MONIAS et SHAPIRO en Angleterre ; KROKIEWICZ en Pologne ; LIVIERATO et SIMONETO dans les Pays Scandinaves ; CASTEX et STEINGART en Amérique du Sud.

L'INDOXYLE ET SES PROCÉDES DE DOSAGE

Avant d'aborder ce chapitre, rappelons brièvement, au préalable, la nature chimique de l'indoxyle et ses transformations dans l'organisme.

On sait que le résidu alimentaire, après le travail digestif, est soumis à l'action des bactéries intestinales ; les phénomènes de fermentation et de putréfaction qui en résultent donnent naissance à des produits, les uns toxiques, les autres aromatiques ; ces derniers seuls nous intéressent ici.

Ces produits aromatiques se divisent en 3 groupes :

- les corps phénoliques, dérivés de la tyrosine ;
- les corps phényliques, dérivés de la phénylalanine ;
- les corps *indoliques*, enfin, dérivés du *tryptophane*.

L'*indol*, absorbé par l'intestin, est transformé dans l'organisme en un produit d'oxydation : l'*indoxyle*.

L'*indoxyle* se conjugue avec l'acide sulfurique pour donner :

- en faible partie : l'acide indoxylglycuronique ;
- en majeure partie : l'acide *indoxylsulfurique*.

Les indoxylsulfates semblent en effet plus faciles à éliminer pour le rein que les indoxylglycuronates (GIRAUD, THIERS).

Quoi qu'il en soit, indoxylsulfates et indoxylglycuronates éliminés par le rein constituent les *corps indigogènes* de l'urine, réunis par MAILLARD sous le nom d'indoxyle. Il est à remarquer que le terme *d'indican*, employé naguère, avait été choisi par analogie avec l'indican des plantes, en raison de la propriété commune de donner de l'indigo par hydrolyse et oxydation.

Tels sont, très sommairement résumés, les différents stades que franchit l'indoxyle dans l'organisme.

Il semble nécessaire de les garder présents à l'esprit lors

qu'on aborde l'étude clinique de l'indoxyle, tant au point de vue de sa rétention dans le sang, que de son élimination dans l'urine. Cette étude devra, par ailleurs, être continuellement établie en parallèle avec les autres éliminations rénales.

Nous tenons également, au préalable, à souligner certains faits qui ont guidé nos méthodes d'examen. Lorsque nous avons abordé ce travail, les principaux ouvrages consultés accusaient certaines discordances sur les résultats obtenus au cours des maladies du rein, et en dehors de celles-ci ; d'autres points restaient obscurs, que nous avons essayé d'établir plus nettement.

Aussi, grâce à un recrutement important et varié de malades, facilité au cours de trois ans d'internat, le dosage de l'indoxyle dans le sang a été entrepris non seulement au cours de néphropathies diverses, mais encore dans des affections extra-rénales où certains auteurs avaient signalé une hyperindoxylémie ; enfin chez des sujets normaux, dont l'intégrité des fonctions rénales avait été vérifiée au préalable, nous avons tenté de vérifier le taux de l'indoxylémie physiologique, sous diverses conditions expérimentales.

La partie dominante de ce travail consistait essentiellement à suivre, par des dosages systématiques et répétés, la progression de l'indoxylémie, comparativement aux symptômes cliniques et aux autres épreuves rénales dans les néphrites chroniques azotémiques. Nous nous sommes heurté à deux difficultés principales : la rareté relative de malades présentant une néphrite chronique purement azotémique que l'on puisse classer sans discussion possible dans ce groupe ; en deuxième lieu, il devient de plus en plus pénible d'obtenir de tels malades des prises de sang répétées pendant des mois et des années.

Aussi, est-ce grâce au recrutement considérable de maladies du rein observées dans le service du Professeur PASTEUR VALLEY-RADOT que nous avons pu en grouper un nombre assez important.

LES TECHNIQUES DE DOSAGE EMPLOYEES

Des nombreuses techniques proposées, seule la réaction de JOLLES nous a semblé réunir les qualités indispensables. Basée sur la combinaison molécule à molécule du thymol et de l'indoxyle, avec formation de matière colorante violette facile à apprécier à l'aide d'une échelle colorimétrique, elle offre l'avantage d'être *précise, sensible*, et surtout *simple*, pouvant être pratiquée dans n'importe quel laboratoire. Cette condition nous semble essentielle, car l'étude de l'indoxylémie, pour ne pas garder un intérêt théorique et livresque, doit passer dans la pratique grâce à des procédés de dosage exact, à la portée de tous.

Bien des auteurs l'ont employée à grande échelle avant nous, et cette méthode a bénéficié de perfectionnements pratiques très utiles, tel l'indoxymètre de HEITZ-BOYER et GRIGAUT.

La technique que nous avons utilisée est classique : c'est celle de HEITZ-BOYER, GIRAUD, THIERS et la plupart des auteurs français et allemands.

Le matériel en est simple :

- acide trichloracétique à 20 %.
- solution de sous-acétate de plomb.
- solution alcoolique de Thymol à 5 %.
- réactif d'Obermayer (2 gr. de solution commerciale de perchlorure de fer dans un litre d'HCl fumant).
- Chloroforme pur.
- des tubes indoxymétriques.
- une échelle colorimétrique ou mieux un indoxymètre de HEITZ-BOYER et GRIGAUT.

DANS LE SÉRUM SANGUIN.

Le sérum sanguin, bien centrifugé (il doit être exempt de toute trace d'hémolyse) est additionné de son volume d'acide trichloracétique à 20 %.

- agiter et filtrer.
- 5 cc. de défécât sont recueillis dans le tube indoxymétrique.
- ajouter 1 cc. de solution alcoolique de thymol; mélanger.
- Puis 9 cc. de réactif d'Obermayer; agiter.
- laisser en contact une demi-heure.
- ajouter 5 cc. de chloroforme. Agiter à plusieurs reprises en renversant le tube bouché; laisser déposer 5 minutes.
- Lire la coloration (soit par comparaison avec une solution titrée d'indoxyle, soit à l'aide de l'indoxymètre).

Résultats : la teneur normale du sérum sanguin en indoxyle étant habituellement inférieure à 0 mmgr. 5 par litre, cette quantité est insuffisante pour donner une teinte dans les conditions de cette technique.

- La réaction ne devient perceptible qu'au-dessus de 0 mmg. 7 par litre.
- Elle ne devient nette qu'au-dessus de 1 mmgr. par litre.
- Il y a alors hyperindoxylémie (qui peut atteindre 30 mmgr. par litre et plus).
- Cette technique peut être utilisée pour d'autres dosages humoraux, en particulier dans le liquide céphalo-rachidien, dans le liquide pleural, dans le liquide d'ascite.

DANS L'URINE.

— L'urine est additionnée de un dixième de son volume de sous-acétate de plomb liquide, puis filtrée.

— Dans le tube indoxymétrique on recueille 5 cc. d'urine déféquée, auxquels on ajoute 1 cc. de solution alcoolique de thymol; mélanger.

- Puis 9 cc. de réactif d'Obermayer; mélanger à nouveau.
- Laisser au contact une demi-heure.
- 5 cc. de chloroforme. Bien mélanger.
- Laisser déposer 5 minutes.
- Lire la coloration à l'indoxymètre d'HEITZ-BOYER et GRIGAUT.

Résultats : Le taux normal de l'indoxyle urinaire est de

10 mmgr. par litre, mais il peut atteindre dans certains cas 100 mmgr. et plus. Le taux concerne la concentration par litre. Il peut être intéressant de calculer le débit de l'indoxyle urinaire ; la concentration seule (HEITZ-BOYER et Guy LAROCHE) donne une idée exacte du processus toxique à mesurer.

La détermination directe ne peut se faire avec les échelles colorées de l'indoxymètre que pour des taux d'indoxyle inférieurs à 50 mmgr. par litre. En cas d'indoxylurie à ce taux, on pratique un deuxième dosage en partant de l'urine diluée.

Si nous donnons ici la technique de dosage de l'indoxyle urinaire, c'est qu'il est bien évident que l'étude de l'indoxylémie ne peut être conçue isolément et devra être suivie autant que possible par comparaison avec les chiffres d'élimination de l'indoxyle dans les urines.

Il convient de souligner plusieurs faits :

1° INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS :

— Il est indispensable d'examiner la coloration du chloroforme à la lumière du jour.

— La réaction est négative si le chloroforme est incolore.

— La réaction est positive si le chloroforme prend une coloration violette, plus ou moins intense.

— La réaction est ininterprétable si le chloroforme est jaune.

— Une réaction qui ne devient violette qu'au bout de 24 heures doit être considérée comme négative.

2° SENSIBILISATION.

La réaction de JOLLES, reconnue comme étant la plus sensible, la plus précise, peut être sensibilisée en employant des quantités croissantes de filtrat trichloracétique (GRIGAUT). De plus, elle donne naissance à un corps unique présentant aussi toutes les qualités désirables pour un dosage colorimétrique.

3° PRÉCAUTIONS A PRENDRE.

a) *Certaines causes d'erreur sont faciles à éviter* : d'origine médicamenteuse : l'iode, le salicylate, le trypanavine, la gonacrine (THIERS), les sulfamides.

La teinte obtenue est d'ailleurs assez différente de la coloration violette franche de l'indoxyle.

b) *Une cause d'erreur importante* : l'hématine.

L'hémoglobine libre ou les globules rouges dans le milieu à déféquer jouent *un rôle empêchant*, très net.

Nous avons vérifié cette notion à plusieurs reprises : un sérum bien centrifugé et parfaitement clair étant additionné d'hématies, les taux d'indoxylémie obtenue diminuent dans des proportions considérables par rapport à la réaction témoin.

D'où la nécessité de décanter avec précaution le sérum, de le centrifuger toutes les fois qu'il est nécessaire.

Nous verrons que c'est là un obstacle importante, les sérums hémolysés étant assez fréquents, surtout au cours de certaines recherches expérimentales.

c) Il faut, bien entendu, verser les réactifs dans l'ordre indiqué, la réaction perdant toute sensibilité si on verse le thymol après le réactif d'Obermayer.

d) Enfin, l'acide trichloracétique jouerait un rôle favorisant ; encore que cette notion ne soit pas admise par tous les auteurs (LAUDAT), il convient de traiter les urines même non albumineuses par l'acide trichloracétique (THIERS).

e) Le vieillissement d'un sérum, par contre, ne semble guère modifier sa teneur en indoxyle. Des sérums ont pu être conservés à *la glacière* pendant un mois sans modification du taux de l'indoxyle.

Telles sont les notions pratiques indispensables à connaître avant d'aborder l'étude pratique de l'indoxylémie.

Toutefois, la réaction de JOLLES n'est pas entièrement satisfaisante et gagnerait notamment à être sensibilisée. D'autres méthodes ont été proposées. Nous réservons ces recherches, ainsi que l'étude chimique de la réaction de JOLLES, à une date ultérieure.

L'INDOXYLEMIE PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

A. CHEZ LE SUJET NORMAL, les techniques des dosages employées permettent-elles de mettre en évidence dans le sérum sanguin la présence d'indoxyle ? et quel est son taux ?

Cette première notion, élémentaire, fut déjà longtemps discutée pour deux raisons semble-t-il ; parce que, d'une part, les techniques de dosage n'étaient pas les mêmes et certaines étaient insuffisamment sensibles pour juger le problème, et, d'autre part, certains résultats n'ont peut-être pas été donnés après vérification complète de la fonction rénale. Nous nous bornerons ici à en donner les chiffres désormais établis.

— HERVIEUX, en 1904, fut le premier à l'étudier à l'aide d'une réaction sensible ; il procéda sur un litre de sérum de cheval par la méthode de BOUMA.

— TROISIER et BERTHELOT, en 1912, essayèrent, à côté de la méthode de BOUMA, la méthode de MAILLARD, et une technique personnelle (extraction par l'alcool, puis concentration).

— HAAS, utilisant la réaction de JOLLES, montre que l'indoxylémie physiologique chez l'adulte sain oscille entre : 0 mmgr. 26 et 0 mmgr. 82 pour 1.000.

— HEITZ-BOYER, Guy LAROCHE, GRIGAUT, SERANE, employant la réaction de JOLLES avec 2 cc. 5 de filtrat trichloracétique, donnent les chiffres suivants pour 1.000 cc. de sérum :

0 mmgr.5 : pas de réaction de JOLLES ;

0 mmgr. 7 : la réaction commence, peu nette ;

1 mmgr. : la réaction est très nette ; il y a hyperindoxylémie.

— THIERS apprécie l'indoxylémie physiologique de 0 mmgr. 26 à 0 mmgr. 82.

— GIRAUD établit, dans l'échelle clinique des indoxylémies, le taux de l'indoxylémie physiologique de 0 mmgr. 26 à 0 mmgr. 82 pour 1.000.

En résumé, si des dosages extrêmement précis ont pu établir un taux normal inférieur à 0 mmgr. 85 p. 1.000, pratiquement on peut admettre le chiffre de 1 mmgr. comme chiffre limite. C'est celui que nous avons adopté ; il a un avantage considérable ; il correspond au stade précis où la réaction de JOLLES devient indiscutablement positive. La pratique des dosages colorimétriques, surtout dans les « cas limites » comme ceux-là, montre combien il est difficile de donner alors un chiffre précis, l'interprétation subjective venant alors fausser les résultats.

B. UNE TELLE INDOXYLÉMIE PHYSIOLOGIQUE *est-elle sujette à augmenter sous certaines conditions ?*

C'est là un point qui nous a paru peu étudié, et nous nous sommes attachés tout d'abord à la recherche du taux de l'indoxylémie chez des sujets sains, aux fonctions rénales intactes ; tâche ingrate, car il est difficile de faire accepter chez ces sujets des examens répétés. Nous avons exigé comme tests d'intégrité rénale des taux d'azotémie ou mieux de constantes d'AMBARD inférieures à la normale, l'absence d'albuminurie, une élimination satisfaisante de la phénolphtaléine.

1° CHEZ DES ADULTES SAINS, sur un groupe de cinq sujets, nous avons recherché les taux d'indoxyle dans le sérum sanguin, sous plusieurs conditions.

— *Selon le cycle nycthémeral.*

Des dosages ont été pratiqués à des intervalles réguliers (toutes les trois heures) : la réaction de JOLLES est toujours restée négative.

— *Selon l'alimentation et les périodes digestives*

Avec une alimentation normale : pas de modification pendant les périodes digestives.

Après deux jours d'alimentation spéciale : la réaction de JOLLES reste négative dans le sérum sanguin.

Par contre, si l'indoxylémie ne présente pas de modifica-

tion pathologique appréciable, l'élimination urinaire de l'indoxyle semble beaucoup plus sensible à ces variations de régime alimentaire.

Nous avons observé une augmentation constante de l'indoxylurie chez ces sujets ; les taux passant de 5, 10 mmgr. à 20, 30 mmgr. et plus après régime (surtout en cas de viandes ou fromages fermentés).

— HEITZ-BOYER a d'ailleurs longuement insisté sur ce point et a souligné son importance dans le syndrome intéro-rénal.

— GUY LAROCHE et GRIGAUT, faisant ingérer à des individus des quantités anormalement élevées d'indol (5 à 10 centigrammes) ont vu apparaître dans le sérum sanguin une hyperindoxylémie transitoire s'élevant jusqu'à 15 mmgr., mais disparaissant en quelques heures.

Un fait curieux, apparemment paradoxal, a été signalé par LABBÉ et VITRY : la constatation d'une indicanurie importante au cours du jeûne absolu ; le facteur intestinal et hépatique entre ici en jeu. En définitive, si des modifications alimentaires influent sur l'élimination urinaire de l'indoxyle, dans aucun cas nous n'avons observé de modification de son taux dans le sérum sanguin.

2° SELON L'ÂGE.

Si nous n'avons pas eu la possibilité de l'étudier chez l'enfant, par contre, chez les sujets âgés, après vérification des fonctions rénales, nous avons pratiqué huit examens qui ont tous révélé une réaction de JOLLES négative. Dans un seul cas, chez un vieillard de 82 ans, nous avons trouvé une indoxylémie de 1 mmgr., mais son azotémie s'est révélée élevée à 0 gr. 70.

3° CHEZ LA FEMME ENCEINTE, la question est plus discutée.

OBERMAYER, EUFINGER et BADER, MAGNANI admettent que le taux normal est maintenu, au moins pendant les premiers mois. Ce fait est contesté par J.-A. Van DONGEN et S. HEUSEL. Nous avons étudié, au service de maternité de l'Hôpital Bichat, l'indoxylémie chez dix femmes avant et après l'accou-

chement, au 5°, 7° et 9° mois de la grossesse et au 1^{er}, 2° et 3° jour après l'accouchement sans constater d'augmentation pathologique.

Par ailleurs, OBERMAYER signale que le sang fœtal serait plus riche en indoxyle que le sang de la mère.

Sa présence dans le lait a été discutée (HERVIEUX, PORCHER).

Dans l'éclampsie, l'hyperindoxylémie s'observerait (EUFINGER, RUBSAMEN). Nous avons observé un état prééclamptique au 5° mois, traité précocement et ayant évolué sans accès caractérisé, où le taux de l'indoxyle du sérum resta normal jusqu'à l'accouchement. Ce cas, suivi par la suite, évolua vers une azotémie chronique, et ce n'est que plusieurs mois après que la réaction de JOLLES devint positive.

C. LES TAUX DES HYPERINDOXYLÉMIES PATHOLOGIQUES. — GIRAUD établit une échelle clinique des indoxylémies :

— Indoxylémie physiologique de 0 mmgr. 26 à 0 mmgr. 82 p. 1.000.

— Indoxylémie modérée de 0 mmgr. 82 à 1 mmgr. 30 p. 1.000.

— Indoxylémie forte au-dessus de 1 mmgr. 30 p. 1.000.

Pour THIERS, à côté des indoxylémies physiologiques de 0 mmgr. 26 à 0 mmgr. 82, il existe des hyperindoxylémies *pathologiques modérées* : de 0 mmgr. 80 à 1 mmgr. p. 1.000, dont le taux n'est pas suffisamment élevé pour rendre positive la réaction de JOLLES quand elle n'est pratiquée que sur 2 cc. 5 de défécât trichloracétique; des hyperindoxylémies *fortes* : supérieures à 1 mmgr. 3 p. 1.000.

Ce sont celles qui donnent une réaction de JOLLES positive avec 2 cc. 5 de filtrat trichloracétique.

D. LES HYPERINDOXYLÉMIES PATHOLOGIQUES sont-elles toujours le fait d'une *atteinte rénale* ? C'est ici que les avis des différents auteurs divergent le plus.

1° *Certains auteurs* affirment qu'on les observe au dehors de toute lésion rénale.

Pour HAAS, ROSENBERG, TROISIER et BERTHELOT, ce serait

un fait banal au cours des gangrènes, tumeurs néoplasiques, troubles digestifs, occlusions intestinales.

Pour PAILLARD, GIRAUD, « L'indoxylémie n'est pas pathogénomonique de l'insuffisance rénale ».

RATHERY et SIGWALD l'ont signalé également dans la pneumonie, l'éclampsie, l'occlusion des affections intestinales.

2° *D'autres auteurs* ont une opinion moins formelle :

Pour SERANE, il existe des indoxylémies chez des non azotémiques, mais il considère ces malades comme des rénaux.

THIERS reconnaît l'absence de spécificité de l'indoxylémie, mais affirme son extrême rareté en dehors des néphrites chroniques. Il signale notamment l'absence d'indoxylémie élevée dans l'oligurie des asystolies du rein cardiaque.

Pour MICHETTI, une indicanémie supérieure à 1 mmgr. 6 p. 1.000 révèle une augmentation de production intestinale de l'indol et une certaine imperméabilité rénale.

3° *Pour* d'autres enfin, il n'existe pas d'hyperindoxylémie sans insuffisance rénale.

C'est l'opinion classique de OBERMAYER et POPPER.

Pour Guy LAROCHE « Il y a toujours insuffisance rénale décelable par les moyens chimiques et biologiques ». « Pas d'hyperindoxylémie persistante sans insuffisance rénale. La réaction de JOLLES ne se voit à peu près pas hors des néphrites ». Cette opinion a d'autant plus de valeur qu'elle est basée sur un grand nombre de cas observés.

Devant une telle divergence d'opinion, nous avons entrepris l'étude systématique de l'indoxylémie en dehors des néphropathies, et surtout dans les affections où son augmentation avait été signalée : dans les maladies du sang (anémies, leucémies) dans les cardiopathies décompensées, dans les affections hépatiques (cancer, cirrhoses, ictères), dans les pneumopathies aiguës et chroniques, dans les occlusions intestinales, dans les hémorragies digestives, dans les cancers du tube digestif, dans les fibromes utérins, dans le diabète et le diabète bronzé, dans diverses intoxications.

Chez ces malades, nous avons pratiqué plus de 50 dosages.

Jamais nous n'avons constaté de réaction de JOLLES positive.
Et cette constatation a d'autant plus d'intérêt, à notre sens,
que dans plusieurs cas (dans des asystolies, des hémorragies
digestives), l'azotémie était élevée — de 1 à 2 gr. 50 —. Ces
observations sont résumées plus loin.

L'INDOXYLEMIE EN CLINIQUE

Nous exposerons ici les opinions des différents auteurs, nos observations cliniques et nos conclusions, suivant une classification clinique schématique.

- dans les néphrites chroniques ;
- dans les autres néphropathies ;
- en dehors des néphropathies.

Nos observations portent sur 71 malades atteints de différentes affections rénales ; nous avons pratiqué chez eux plus de 350 dosages d'indoxyle dans le sang.

Cette étude analytique ne viendra qu'en second lieu, après que nous aurons exposé nos observations de façon à pouvoir comparer leurs résultats à ceux des précédents auteurs.

Pour éviter une énumération fastidieuse de ces observations, nous avons tenté de les grouper suivant l'intérêt qu'elles présentaient. Telles mettent en relief la valeur de l'indoxylémie par rapport à l'azotémie, telles la comparaison entre le taux d'indoxyle dans le sang et dans l'urine, telles autres la date d'apparition et les taux minima et maxima de l'indoxylémie, telles enfin permettent une parallèle avec les autres épreuves rénales.

La partie la plus importante concerne les néphrites chroniques azotémiques, classification forcément un peu schématique, car, dans un certain nombre de cas, surtout parmi les néphrites hypertensives, nous avons eu à observer des formes mixtes, devenant secondairement azotémiques.

I. — DANS LES NEPHRITES CHRONIQUES AZOTEMIQUES

OBERMAYER et POPPER insistèrent d'abord sur l'existence d'une réaction nettement positive dans le sérum des malades atteints de néphrites chroniques en poussée urémique.

DORNER conclut que l'indoxyle est un témoin aussi fidèle que l'urée dans le sang. Il signale en outre sa présence dans les liquides pleuraux, et ascitiques.

Pour TCHERTKOFF, « L'indicanémie apparaît quand l'urée sanguine atteint 1 gr. 50 par litre. Elle persiste jusqu'à la fin dans les cas évoluant vers la mort ; elle indique une insuffisance rénale grave ».

HAAS admet que c'est dans les insuffisances rénales qu'on note les indicanémies les plus fortes.

Tous les auteurs envisagent les résultats selon deux directives principales : diagnostic et pronostic.

Nous grouperons ici, de façon très succincte, nos observations suivant une classification assez schématique, mais intéressante de ce double point de vue, en trois catégories :

- à la phase de début d'azotémie inférieure à 1 gr.;
- à la phase d'aggravation où l'azotémie dépasse 1 gr.;
- à la phase d'azotémie confirmée et permanente.

1° A la phase de début.

Nous nous sommes attachés à suivre de tels malades pendant plusieurs mois, plusieurs années parfois, parallèlement aux autres épreuves rénales.

Voici les cas où l'indoxylémie a été suivie pas à pas à cette phase de *petite azotémie*.

OBSERVATION N° 1. — M. Fon..., 36 ans.

Néphrite d'origine pharyngée probable, dont le début remonte à 1935. Aggravation par un traitement anti-syphilitique, entrepris mal à propos. Observé en 1937.

	1-XI-37	2-II-37	28-IV-38	27-IX-39	28-I-39
Indoxylémie .	< 1	< 1	< 1	< 1	2
Azotémie	0,79	0,76	0,68	0,53	0,88

La baisse de l'azotémie, parallèle à une amélioration de l'état général, succède à une amygdalectomie, mais trois mois après survient une aggravation avec augmentation de l'azotémie; la réaction de Jolles devient franchement positive. Elle le restera par la suite, alors que l'azotémie présente un taux oscillant autour de 1 gr.

OBSERVATION N° 2. — Mme Man..., 42 ans.

Néphrite mixte hypertensive et azotémique, de cause indéterminée. Ici, le taux de l'indoxylémie reste constamment inférieur à 1 mmgr., alors que l'azotémie, du 4 nov. 1938 au 7 juil. 1938, varie selon les chiffres suivants : 0,44 - 0,89, - 0,58.

Durant ces 5 mois d'évolution, nous n'avons pas constaté de réaction de Jolles positive.

OBSERVATION N° 3. — Mme Mas..., 54 ans.

Néphrite mixte albuminurique, œdémateuse et azotémique.

La réaction de Jolles reste négative, alors que le taux de l'urée sanguine atteint 0,61.

OBSERVATION N° 4. — M. Des..., 34 ans.

Mal de Bright latent, brusquement aggravé par une infection grip-pale qui déclenche une poussée azotémique. Puis le taux de l'urée sanguine retombe de 1 gr. 80 à 0 gr. 60.

La réaction de Jolles est alors négative.

Deux mois après, le 2 avril 1938, à l'occasion d'un contrôle systématique, l'azotémie atteint 1,08. L'indoxylémie devient pathologique : 1 mmgr., mais cette poussée est éphémère, l'azotémie baisse à nouveau, la réaction de Jolles dans le sérum redevient négative.

OBSERVATION N° 5. — Mme Fri..., 38 ans.

Néphrite chronique azotémique et hypertensive.

Ce cas est particulièrement net, car le taux d'urée sanguine resta près d'un an relativement stable, entre 0,70 et 0,80.

	20-II-38	1-IV-38	10-I-39
Indoxylémie ...	< 1	< 1	2
Azotémie	0,74	0,79	0,98

A dater de ce jour, l'indoxylémie augmente rapidement et persiste.

OBSERVATION N° 6. — Mlle Mar..., 18 ans.

Néphrite datant de l'âge de 7 ans. D'abord albuminurique et œdémateuse, puis apparition d'une azotémie élevée de façon permanente. Pendant trois ans, elle oscille entre 0 gr. 85 et 1 gr. 65. Durant une phase d'amélioration, en avril 1938, malgré des taux d'urée relativement bas, de 0,78 à 0,85, la réaction de Jolles reste positive, symptôme de mauvaise augure. Ce cas sera étudié plus en détail au chapitre suivant.

OBSERVATION N° 7. — M. Fol..., 35 ans.

Néphrite chronique azotémique découverte fortuitement en 1935. Depuis cette date, l'azotémie varie entre 0 gr. 55 et 0 gr. 83. Examiné à deux reprises : le 15 octobre 1937 : azotémie à 0,63; le 21 avril 1938 : azotémie à 0,54.

La réaction de Jolles reste négative.

OBSERVATION N° 8. — Mme Del..., 52 ans.

Néphrite azotémique et hypertensive.

Suivie durant 15 mois, du 5 mars 1938 au 18 mai 1939.

Légère azotémie variant peu, mais persistante, entre 0 gr. 55 et 0 gr. 65. La réaction de Jolles reste négative.

OBSERVATION N° 9. — M. Cra..., 15 ans.

Début en 1933 par des œdèmes, une forte albuminurie.

Apparition secondaire de l'azotémie qui croît rapidement.

	5-III-38	9-IV-38
Indoxylémie	< 1	2
Azotémie.....	0,87	0,98

L'indoxylémie devient brusquement élevée.

OBSERVATION N° 10. — M. J..., 58 ans.

Néphrite chronique d'abord albuminurique, puis azotémique.

Azotémie légère, mais persistante à 0 gr. 60.—

Suivie durant 8 mois. La réaction de Jolles reste négative.

OBSERVATION N° 11. — Mme Cou..., 56 ans.

Néphrite hypertensive et azotémique.

Malgré un taux d'azotémie tendant à augmenter, atteignant même 1 gr. 29 au cours d'une aggravation passagère, la réaction de Jolles reste négative dans le sérum.

OBSERVATION N° 13. — Mme Col..., 37 ans.

Néphrite hypertensive et azotémique.

Le début remonte à 1933 et l'évolution marquée par de petits accidents hypertensifs et l'apparition d'une azotémie qui, quoique légère, reste supérieure à 0 gr. 50, parallèlement à des épreuves rénales de plus en plus médiocres.

Le malade a été suivi du 15 mai 1938 au 10 juillet 1939.

La réaction de Jolles est toujours restée négative, alors que le taux de l'urée sanguine était : 0,64 - 0,52 - 0,58 - 0,60.

OBSERVATION N° 14. — Mme Lom..., 54 ans.

Là encore, le syndrome cardio-vasculaire est au premier plan, l'azotémie n'est qu'une découverte d'examen.

Mais ici, elle est plus élevée, variant entre 0 gr. 68 et 0 gr. 83.

Suivie durant 6 mois. La réaction de Jolles reste négative dans le sérum.

OBSERVATION N° 15. — Mme Gos..., 50 ans.

Chez cette malade, observée pendant 8 mois, les deux syndromes cardio-vasculaire et hypertensif semblent marcher de pair.

L'azotémie retombe, à deux reprises au-dessous de 0 gr. 50.

La réaction de Jolles reste toujours négative dans le sérum.

OBSERVATION N° 17. — M. Grau..., 49 ans.

La néphrite est découverte après une crise douloureuse lombaire : il existe des hématuries microscopiques, une azotémie qui dépasse 0,50 et atteint 0 gr. 63. La réaction de Jolles reste cependant négative dans le sang.

OBSERVATION N° 19. — Mme Caur..., 44 ans.

Néphrite ancienne, datant de 1915; observée pour la première fois par nous en juin 1938, son azotémie est encore modérée, à 0,72. La réaction de Jolles est négative dans le sérum. Et elle le restera cinq mois après que l'urée sanguine ait dépassé le cap de 1 gr. Le cas sera étudié plus loin.

OBSERVATION N° 20. — Mme Moc..., 30 ans.

Néphrite albuminurique découverte à l'âge de 17 ans.

Première poussée d'aggravation en 1934 : le taux d'urée sanguine atteint 0,70.

Deuxième poussée en octobre 1938 à l'occasion d'un accouchement prématuré : l'azotémie reste plusieurs jours à 0,65 - 0,70.

Troisième poussée en novembre 1938, au cours de laquelle la malade subit des examens rénaux très complets. Malgré l'ascension du taux de l'azotémie qui dépasse 1 et même 2 gr., la réaction de Jolles reste négative dans le sérum.

OBSERVATION N° 21. — Mme Pop..., 38 ans.

Le début de la néphrite survient au 4^e mois d'une grossesse, marquée par une albuminurie, une hypertension à 22/14, un taux d'urée sanguine à 0 gr. 58.

Grâce au traitement, un accouchement prématuré, à 7 mois, n'est marqué par aucun accident sérieux.

La malade est alors examinée au point de vue rénal: si l'état général est satisfaisant, si l'azotémie est retombée au-dessous de 0 gr. 50 (0 gr. 43 et 0 gr. 38), les épreuves rénales se révèlent très médiocres.

La réaction de Jolles est restée continuellement négative durant les onze mois où elle a été suivie.

OBSERVATION N° 25. — Mme Deb..., 67 ans.

Néphrite azotémique et hypertensive.

Le syndrome azotémique reste longtemps au deuxième plan (en 1934, l'azotémie est à 0,49).

En juin 1936, poussée azotémique à 0 gr. 78.

L'aggravation va s'accroissant et, en juin 1938, l'azotémie atteint 1,19.

Puis se stabilise à 0,80 - 0,89 (mars 1939). C'est seulement alors que la réaction de Jolles devient positive dans le sérum.

OBSERVATION N° 27. — M. Lou..., 29 ans.

Néphrite chronique azotémique de cause indéterminée.

Découverte fortuite d'une azotémie persistant à 0 gr. 60.

Les épreuves rénales sont médiocres. La réaction de Jolles reste négative.

OBSERVATION N° 28. — M. Sau..., 23 ans.

Ce malade n'a pu être suivi que pendant deux mois (février et mars 1939). Il est intéressant d'un double point de vue.

La réaction de Jolles est restée négative dans le sérum, malgré une azotémie critique dont voici les chiffres : 0,99 - 0,68 - 0,59 - et malgré des épreuves rénales déjà très troublées comme nous le verrons plus loin.

OBSERVATION N° 30. — Mme Sol..., 63 ans.

Néphrite œdémateuse et albuminurique secondairement devenue azotémique.

Les épreuves rénales sont médiocres, l'azotémie déjà élevée de façon permanente, mais on voit ici la réaction de Jolles devenir positive au bout de quelques semaines.

	Le 10-II-39	Le 5-III-39
Indoxylémie	< 1	1 mmgr.
Azotémie.....	0,85	0,90

OBSERVATION N° 31. — M. Per..., 35 ans.

Néphrite découverte en 1938, d'emblée d'évolution rapide, l'azotémie est alors de 0,64 le 15 décembre 1938.

Au cours d'une poussée prolongée, le 8 janvier 1939, elle atteint 0 gr. 95.

Dès le premier dosage d'indoxyle dans le sérum, la réaction de Jolles est franchement positive et le restera même lorsque l'azotémie aura baissé.

	31-III-39	3-III-39	5-III-39
Indoxylémie.	2	7	5
Azotémie.	1,04	0,56	0,63

Cette indoxylémie précoce est du plus mauvais augure, ainsi que le confirment d'ailleurs les signes cliniques (signes de défaillance cardiaque, hépatomégalie) et les autres épreuves rénales.

OBSERVATION N° 33. — Mme Ada..., 32 ans.

Les examens rénaux sont pratiqués au cours d'une néphrite aiguë sévère (janvier 1938). La malade est suivie depuis lors.

Après une brève amélioration, reprise évolutive marquée par un ensemble de signes cliniques et biologiques.

— Bruit de galop. T. A. à 18/10.

— Albuminurie persistante.

— Epreuves rénales de plus en plus mauvaises.

— Azotémie persistant au-dessus de 0 gr. 50.

L'indoxylémie prend ici une valeur particulière.

	Le 12-III-39	Le 28-III-39	Le 7-VI-39
Indoxylémie ...	< 1	5	8
Azotémie	0,53	0,88	1,03

L'apparition brusque de cette hyperindoxylémie et son augmentation sont du plus mauvais augure.

OBSERVATION N° 34. — M. Rio..., 70 ans.

Néphrite azotémique observée au cours d'une crise de rhumatisme goutteux.

Albuminurie, hypertension 18/11. Clangor aortique.

Malgré un taux d'azotémie élevé, qui atteint 0,70, 0,84 et même 1 gr. 17 à la fin de l'accès de goutte, la réaction de Jolles reste négative dans le sérum.

OBSERVATION N° 36. — M. Cai..., 16 ans.

Néphrite albuminurique, hématurique et azotémique d'origine pharyngée.

Aggravations successives après chaque angine à répétition.

En mars 1939, poussée azotémique importante après une angine plus prolongée : 1 gr. 50-2 gr. 60 (hématurie abondante).

Après une sédation, on pratique une amygdaléctomie.

C'est alors que l'indoxylémie peut être étudiée.

Malgré une amélioration de l'état général et des signes cliniques, l'hématurie est prolongée, l'azotémie reste encore élevée à 0 gr. 90, puis tombe à 0,45.

La réaction de Jolles pratiquée à trois reprises, du 24 avril au 20 juin 1939, reste négative dans le sérum.

Le malade sort de l'hôpital très amélioré.

OBSERVATION N° 37. — M. Mal..., 34 ans.

Néphrite chronique azotémique découverte chez un hypertendu.

Signes cardio-vasculaires au premier plan qui l'amènent à l'hôpital. T. A. 18/12. Sclérose vasculaire d'une intensité extraordinaire.

L'azotémie et les signes rénaux sont une découverte d'examen.

Malgré les taux de 0 gr. 55 puis de 1 gr., l'indoxylémie reste basse, inférieure à 1 mgr.

Dénouement. imprévu : mort subite par inondation ventriculaire.

A l'autopsie, la sclérose atteignait surtout les gros troncs artériels, et peu les artérioles. Lésions rénales discrètes.

OBSERVATION N° 39. — M. Pob..., 31 ans.

Néphrite chronique découverte à l'occasion d'un examen systématique.

Les épreuves rénales, pratiquées après un mois de régime, se révèlent satisfaisantes ; l'azotémie, qui atteignait 0,73 auparavant, tombe à 0 gr. 58 puis 0,38.

La réaction de Jolles reste négative dans le sérum.

OBSERVATION N° 41. — M. Tra..., 63 ans.

Malade en traitement pour hypertension depuis l'âge de 52 ans.

En 1938, on découvre une azotémie élevée permanente.

Ici, il est remarquable de suivre l'apparition de l'hyperindoxylémie.

	5-II-38	18-IV-39	1-V-39	12-VII-39	10-VIII-39
Indoxylémie .	< 1	< 1	1	2	4
Azotémie	0,80	1 gr.	0,75	1,10	1,10

Remarquer l'absence de parallélisme avec le taux d'azotémie, l'indoxylémie croissant rapidement au cours d'une aggravation.

OBSERVATION N° 43. — Mlle Mir..., 25 ans.

Cette néphrite chronique a pu être suivie pendant 18 mois.

Son tableau clinique est complexe, et son évolution marquée par trois étapes.

Au début :

— Néphrite chronique albuminurique et œdémateuse.

— Albuminurie importante — quelques signes de la série néphrosique.

— Les épreuves rénales sont déjà altérées.

— L'azotémie déjà à 0,58-0,88.

— La réaction de Jolles est négative.

Deuxième phase : Malgré différents traitements et cures hydro-minérales :

Si œdèmes et albuminurie rétrocedent,

Les épreuves rénales deviennent mauvaises.

L'azotémie atteint 0 gr. 93.

L'indoxylémie devient pathologique : 1 mgr.

OBSERVATION N° 44. — M. Vil..., 17 ans.

Début de la néphrite en 1934, à bas bruit après une scarlatine.

Découverte de la néphrite en 1938 avec une angine.

L'intérêt de cette observation réside dans le fait que, durant 8 mois, de multiples examens rénaux purent être pratiqués, qui montrèrent une altération des diverses fonctions rénales.

Cette néphrite qui se traduisait au début uniquement par une albuminurie à 1 gr. 50 avec cylindrurie, s'aggrave rapidement.

La T. A. s'éleva à 18/10 puis à 22 1/2/16 ; un examen de fond d'œil révéla une rétinite avec plaques blanches et hémorragie.

L'azotémie resta longtemps normale d'avril à novembre 1938, entre 0 gr. 34 et 0 gr. 47, atteignant une fois 0 gr. 58.

Aussi est-ce beaucoup plus par les résultats des épreuves de Van Slyke et de la constante d'Ambard à 0,108 en avril 1938 et 0,14 en novembre 1938 que nous classons ce cas ici.

Malgré les troubles de l'élimination de l'urée, de la phénophtaléine, l'indoxylémie reste normale, la réaction de Jolles négative.

2° Phase intermédiaire. L'azotémie franchit 1 gr.

Cette phase nous a paru particulièrement intéressante à étudier de près ; stade critique, correspondant à une aggravation plus ou moins rapide de la maladie, marqué par une altération franche des différentes fonctions rénales ; c'est souvent alors que la rétention d'indoxyle dans le sérum devient pathologique.

Deux groupes de malades seront étudiés ici. Certains ont été suivis bien auparavant, et leurs observations résumées aux pages précédentes ; d'autres dès les premiers examens présentèrent une azotémie voisine de 1 gr.

OBSERVATION N° 1. — M. Fon...

Nous avons observé les chiffres croissants de l'azotémie au début, alors que la réaction de Jolles restait négative durant deux ans.

Puis, l'azotémie atteint 0 mgr. 88, l'indoxylémie s'élève brusquement à 2 mgr. et reste à des taux pathologiques, alors que l'azotémie reste relativement basse, oscillant entre 0 gr. 60 et 1 gr. 38. Voici les chiffres suivis parallèlement :

	23-I-39	20-II-39	6-III-39	12-III-39	28-IV-39	18-V-39	22-VI-39
Indoxy- lémie .	2	1 (mais sérum hé- molysé)	1	1	2	2	5
Azotémie	0,88	1,17	0,80	0,60	1,08	0,83	1,38

Deux faits remarquables ici : l'apparition tardive de l'hyperindoxylémie, mais une fois le taux devenu pathologique, il reste élevé et s'accroît régulièrement, alors que le taux d'urée sanguine varie et demeure instable.

OBSERVATION N° 4. — M. Des...

L'indoxylémie, restée normale malgré une azotémie à 0,59 et des épreuves rénales médiocres, devient pathologique, 1 mmgr., alors que l'urée atteint 1 gr. 08.

Mais ici, cette poussée est éphémère et la réaction de Jolles redevient négative le mois suivant.

OBSERVATION N° 5. — Mme Fri...

L'indoxylémie, restée pendant 10 mois normale malgré une azotémie supérieure à 0 gr. 70, devient brusquement élevée :

	10-I-39	22-VI-39
Indoxylémie	2	5
Azotémie.....	0,98	1,17

OBSERVATION N° 6. — Mlle Mar...

Cette néphrite évoluait depuis 3 ans avec des taux d'azotémie variant de 0 gr. 85 à 1 gr. 65. Dès le premier dosage d'indoxyle dans le sang, la réaction de Jolles s'est montrée positive et l'est restée dans les mois suivants :

	24-II-38	23-IV-38	I-VI-38	25-X-38	6-II-39	10-VI-39
Indoxylé.	1	1	2	1	2	2
Azotémie	1,64	0,78	1,08	0,98	1,28	1,43

Remarquer les taux réguliers, bien que modérés, de l'indoxylémie gardant un certain parallélisme avec ceux de l'urée sanguine.

OBSERVATION N° 9. — M. Cra...

L'indoxylémie s'est élevée brusquement à 2 mgrs.

	9-IV-38	20-V-38
Indoxylémie	2	1
Azotémie.....	0,98	1,08

OBSERVATION N° 19. — M. Cam...

Ici cinq mois après que l'azotémie ait dépassé un gramme, et malgré des taux de 1 gr. 25, 1 gr. 57, la réaction de Jolles était restée négative.

La réaction devient franchement positive (1 mmgr. et ceci malgré un sérum hémolysé), alors que l'azotémie était en baisse (de 1 gr. 57, elle était tombée à 1 gr.).

OBSERVATION N° 24. — M. Deb...

La réaction de Jolles devient positive lorsque l'urée sanguine dépasse 1 gr. et l'indoxylémie reste à des taux modérés, mais réguliers, à peu près correspondants à ceux de l'urée.

	18-II-38	18-I-39	21-II-39	28-III-39	10-VII-39
Indoxylémie. .	1	1	1	1	2
Azotémie. . .	1,08	1,67	1,19	1,63	1,36

OBSERVATION N° 33. — Mme Ada...

Nous en avons vu les caractéristiques auparavant, ainsi que l'apparition d'une indoxylémie élevée précoce, à 5 mmgrs, correspondant à une azotémie de 0,88.

L'indoxylémie atteint 8 mgrs pour une azotémie de 1 gr. 03, trois mois après.

OBSERVATION N° 35. — M. Bar..., 53 ans.

Néphrite chronique azotémique découverte au cours d'un accès de goutte. L'apparition de l'indoxylémie y est très particulière.

	8-II-39	28-III	26-IV	18-V	7-VI
Indoxylémie .	< 1	1	2	5	< 1
Azotémie	1,20	1,40	1,05	1,20	1,60

Le rhumatisme goutteux évolue pendant plus de deux mois de façon subintrante; l'azotémie reste en permanence au-dessus de 1 gr. L'indoxylémie apparaît à un moment critique de la maladie et reste élevée pour atteindre son maximum au moment de la poussée la plus sérieuse. Elle devient rapidement normale 15 mois après, après une débâcle urinaire considérable et une amélioration très nette de l'état général, et ceci malgré le taux de l'azotémie qui continue à monter (1 gr. 60).

OBSERVATION N° 38. — M. Dug..., 48 ans.

Néphrite chronique azotémique révélée par des accidents digestifs avec amaigrissement et anémie précoce (forme pseudonéoplasique).

Malgré un traitement régulier, l'azotémie s'accroît de 0,70, atteint 1 gr. 05 trois mois après.

L'indoxylémie devient à ce moment pathologique, 1 mgr., elle reste élevée comme nous le verrons.

OBSERVATION N° 41. — Mme Tra...

Le cas déjà étudié précédemment montre une indoxylémie suivant l'augmentation de l'azotémie, de 0,75 à 1 gr. 10. L'indoxylémie atteint 2 et 4 mgr.

OBSERVATION N° 42. — Mme Que...

Le cas est assez trompeur pour juger la valeur de l'indoxylémie,

car les signes cardio-vasculaires sont au premier plan, l'azotémie et l'insuffisance rénale n'ayant été découverts que par examen systématique.

La réaction de Jolles reste constamment négative, malgré des taux successifs de 0,88, 1,08, 1 gr. 49.

OBSERVATION N° 43. — Mlle Mir...

Nous en avons résumé les principales phases : dans la troisième phase, le syndrome azotémique prend le pas sur les autres.

L'indoxylémie est apparue alors que l'azotémie était de 0,93. Deux mois après, pour un taux d'urée de 1 gr. 26, l'indoxylémie, très anormalement, augmente de 2 mmgrs à 5 mmgrs.

Dans une troisième phase, le syndrome azotémique domine :

— Le 5-V-39, l'azotémie dépasse 1 gr. L'indoxylémie atteint 5 mmgrs.

— Le 20-VI-39, l'azotémie atteint 1 gr. 26. L'indoxylémie est à 2 mmgrs.

— Il n'existe ici aucun parallélisme entre les deux taux de rétention.

3° Phase de grande azotémie.

Parmi les taux étudiés dans ce chapitre, certains proviennent d'observations citées précédemment et ayant évolué vers la phase terminale, d'autres seront relatés au cours d'observations nouvelles, chez des sujets n'ayant été étudiés de ce point de vue qu'à une phase avancée de la maladie.

OBSERVATION N° 12. — Mlle Fle..., 38 ans.

Néphrite chronique azotémique longtemps méconnue (scarlatine à noter dans les antécédents). A l'occasion d'une infection grip-pale grave, compliquée de foyers pulmonaires, poussée azotémique mortelle.

La malade est amenée à l'hôpital dans un état de torpeur profonde avec troubles respiratoires ; puis se complètera rapidement l'ensemble symptomatique du coma urémique.

	28-V-38	6-V	13-V	20-V	2-VI	10-VI	18-VI	24-VI	1-VII	7-VII
Indoxylémie .	20	25	15	15	15	15	10	5	2	2
Azotémie ...	3,40	3,70	3,60	3,35	4,10	4,30	3,50	2	1,09	1,14

Voici les taux parallèlement observés de l'indoxyle et de l'urée :
Plusieurs points remarquables sont à souligner :

Du point de vue *clinique* : des symptômes nerveux évoluèrent pendant le premier mois; une diplégie faciale, des symptômes cardio-vasculaires, un frottement péricardique précoce noté dès le premier examen en établit le pronostic par la seule clinique, pronostic que devaient confirmer les taux d'azotémie et d'indoxylémie. Un état de collapsus avec tendances syncopales.

La mort survint en effet par syncope brutale alors que les signes de grande urémie semblaient rétrocéder.

Du point de vue *humoral*, l'existence de signes nerveux nous a incité à examiner le liquide céphalo-rachidien :

— à noter une cytologie normale et un benjoin colloïdal normal;

— mais surtout une urée de 3,70 exactement égale au taux d'urée sanguine à cette date ;

— un dosage d'indoxyle dans le L.C.R. par contre n'y a montré que 2 mgrs, alors que le chiffre d'indoxylémie correspondant à ce jour était de 15 mgrs.

Mais le fait le plus remarquable est l'évolution des taux comparés de l'urée et de l'indoxyle — d'emblée à leur taux maximum et longtemps stationnaire durant la phase clinique de grande urémie; ils ont évolué parallèlement en décroissant.

Et, alors que cette phase de grande urémie semblait évoluer favorablement, contre toute attente (malgré le frottement péricardique, malgré les lois de Widal, malgré le chiffre significatif de l'indoxylémie), la mort survint par syncope.

OBSERVATION N° 16. — S. Sal..., 33 ans.

Néphrite chronique azotémique, vraisemblablement d'origine pharyngée, d'évolution rapidement mortelle.

Début apparent en mars 1938, à la suite d'angines à répétition ; albuminurie, azotémie déjà à 0 gr. 65.

Durant les mois d'avril et de mai, l'état général semble s'améliorer, le taux d'urée sanguine diminue : 0 gr. 84-0 gr. 75.

Puis, après une angine, aggravation brusque — l'azotémie atteint 1 gr. 50 le 27 mai. Ce n'est qu'à ce moment que le malade fut étudié par nous.

	Le 10-VI-38	Le 18-VI
Indoxylémie	< 1	2
Azotémie.....	1,90	3,45

La mort survint le lendemain après un bref coma terminal.

On voit que l'indoxylémie resta très longtemps normale, dix jours avant la mort, malgré un taux élevé d'azotémie. Le dernier dosage ne montre qu'un chiffre tout à fait bas par rapport aux 3 gr. 45 d'urée sanguine.

Donc, apparition très tardive, discordante avec l'urée.

OBSERVATION N° 18. — M. Mil..., 52 ans.

Ici, évolution très différente, la progression peut être suivie longtemps.

Début en 1933 par épistaxis; on découvre une hypertension à 25/13 et une albuminurie persistante.

Aggravation en mai 1938, apparition d'un syndrome azotémique qui passe désormais au premier plan.

De mai à octobre 1938, l'azotémie augmente régulièrement et demeure au-dessus de 1 gr., de façon permanente.

La phase terminale de la maladie durera 4 mois, d'octobre 1938 à février 1939.

Voici les taux comparés :

	20-X-38	2-XII-38	6-II-39	17-II-39	19-II-39
Indoxylémie. .	2	2	10	15	15
Azotémie . . .	1,37	1,83	2,28	3,48	4,29

L'intérêt pronostic de l'indoxyle et de l'urée est semblable.

A l'autopsie, il est à signaler la découverte d'une amylose importante à côté des lésions de néphrite, glomérulaire et tubulaire.

OBSERVATION N° 22. — M. Œl..., 49 ans.

Le malade est examiné en octobre 1938, à la suite d'hématuries et de phénomènes hypertensifs. D'emblée, on trouve une azotémie élevée.

L'évolution sera rapide, la mort survient un mois et demi après.

Dès le 20 octobre, des symptômes alarmants sont notés : langue sèche, torpeur, puis frottements péricardiques.

	Le 20-X-38	31-X-38	7-XI-38
Indoxylémie	3	3	3
Azotémie	2,05	2,40	3,90

La mort survient deux jours plus tard.

Noter les taux remarquablement fixes, bien que modérés, de l'indoxylémie par rapport à l'azotémie croissante.

OBSERVATION N° 23. — M. Dar..., 45 ans.

Le malade entré à l'hôpital au stade ultime de la maladie, en

état de coma urémique, ne peut être observé que durant trois jours; mais, à l'inverse de l'observation précédente, à deux reprises, l'indoxylémie fut dosée à 15 mmgrs pour des taux d'urée sanguine de 2 gr. 78 et 3 grs.

OBSERVATION N° 26. — Mme Tro..., 32 ans.

Néphrite apparue au cours d'une grossesse : accouchement difficile en octobre 1938, précédé d'une crise d'éclampsie.

Après quelques semaines d'accalmie, une poussée azotémique emporte la malade six mois plus tard. Elle est ramenée à l'Hôpital dans le coma, avec les taux suivants d'urée et d'indoxyle.

Mort le 21 janvier.

	17-I-39	20-I-39
Indoxylémie	8	10
Azotémie.	3,64	3,70

OBSERVATION N° 29. — Mme Ser..., 29 ans.

Symptômes de néphrite chronique azotémique progressant depuis deux ans; ce n'est qu'à un stade assez tardif que la malade est examinée par nous.

La pâleur, l'anémie, les épreuves rénales de plus en plus mauvaises font porter un pronostic sombre.

Mais, fait remarquable, alors que l'azotémie restait relativement modérée aux environs de 1 gr. 50, l'indoxylémie faisait porter un pronostic fatal à brève échéance.

	Le 15-II-39	20-II-39
Indoxylémie	10	10
Azotémie.	1,60	1,30

De nouveaux examens furent, malheureusement, impossibles, la mort survint trois semaines plus tard.

OBSERVATION N° 32. — Mme Sel..., 50 ans.

Il s'agit ici d'une néphrite hypertensive évoluant depuis 4 ans avec T.A. à 28/16, mais sans œdème, sans insuffisance cardiaque. Puis apparition d'un syndrome azotémique qui va en s'aggravant.

Lorsque nous examinons la malade, le 1^{er} janvier 1939 : torpeur profonde, vomissements incoercibles, respiration de Cheyne-Stoban.

Là aussi :

— azotémie modérée : 1 gr. 60.

— indoxylémie forte à 10 mmgrs.

La mort survient le lendemain dans le coma.

OBSERVATION N° 38. — M. Dug...

Déjà étudiée au stade précédent où nous avons vu la croissance régulière du taux de l'azotémie.

En mai 1939, des phénomènes digestifs dominant encore le tableau clinique, mais déjà le malade a l'aspect du Brightique : sa pâleur est frappante, la T.A. est à 17/11, mais sans signe de défaillance cardiaque, sans œdème. Les urines contiennent de l'albumine et des cylindres granuleux.

L'indoxylémie d'apparition tardive restera modérée.

	15-IV-39	23-V-39	1-XII-39
Indoxylémie.	1	2	2
Azotémie.	1,05	1,40	2,15

Les examens durent être interrompus à cette date, mais la mort survint un mois après.

OBSERVATION N° 40. — Mme Aub..., 43 ans.

Cette néphrite azotémique put être suivie par des examens répétés durant le mois que dura la phase terminale.

Elle s'accompagnait d'hypertension à 21/11, d'anémie, d'une rétinite de type azotémique, d'un frottement péricardique qui fit son apparition 15 jours avant la mort.

Au point de vue humoral : acidose, hypochlorémie globale.

	20-V	26-VI	27-VI	29-VI	29-VI	30-VI	1-VII	5-VII
Indoxylémie	3	3	3	3	3	3	3	3
Azotémie	4,25	4,09	4,25	4,16	4,32	4,38	4,23	4,54

Cette rétention d'indoxyle dans le sérum modérée, mais remarquablement fixe, s'accompagnait, comme nous le verrons, d'une élimination urinaire très faible.

Nous avons groupé dans ce chapitre les néphrites que nous avons observées dans différents hôpitaux ; quelqu'en soit l'origine, chez toutes, le syndrome azotémique était au premier plan. Des cas les plus nombreux de mal de Bright bien caractérisés, nous avons rapproché des néphrites mixtes (hypertensives et albuminuriques) devenues secondairement azotémiques, des cas de néphrites gravidiques, et même deux cas où à la néphrite se surajoutait un syndrome amyloïde ou néphrosique. Mais, dans tous les cas, nous avons exigé les preuves de l'altération grave du rein par les épreuves classiques.

Certaines de ces observations n'ont malheureusement pu être complétées pour des raisons indépendantes de notre volonté.

Nous étudierons plus loin la valeur comparative de l'indoxylémie par rapport aux autres épreuves rénales, et nous tenterons de résumer de façon synthétique les résultats acquis.

Il nous reste auparavant à exposer les résultats que nous avons obtenus :

- dans les néphrites chroniques non azotémiques ;
- dans les néphrites aiguës ;
- dans les anuries ;
- dans les autres maladies du rein ;
- en dehors des maladies du rein.

II. — DANS LES AUTRES NEPHRITES CHRONIQUES

Nous avons suivi ici les mêmes règles d'examen ; l'indoxylémie fut toujours étudiée parallèlement à l'azotémie et aux autres épreuves rénales.

1° *Néphrites albuminuriques et œdémateuses.*

Huit cas ont pu être suivis de façon suffisamment prolongée durant trois mois à seize mois.

Il serait fastidieux de les rapporter ici dans le détail.

Nos résultats se résument en effet de façon très simple.

Dans aucun cas, nous avons noté d'hyperindoxylémie. Malgré des épreuves de VOLHARD souvent médiocres, malgré une élimination de la phénophtaléine diminuée, la réaction de JOLLES a toujours été trouvée négative dans le sérum.

2° *Néphrites hypertensives.*

La classification de ces cas est plus délicate, car certains, suivis au début dans ce cadre, ont évolué vers une forme mixte ; le syndrome azotémique prenant dès lors le premier plan du tableau clinique, il nous a semblé plus logique de les classer parmi les néphrites azotémiques.

Nous avons observé huit cas de néphrite hypertensive où le syndrome cardio-vasculaire semblait seul en jeu.

Dans aucun cas, la réaction de JOLLES n'a été trouvée positive dans le sérum.

Dans trois observations même, nous avons pratiqué des dosages répétés lors d'un épisode d'hyposystolie ou d'asystolie accompagné d'une élévation transitoire d'urée dans le sang. Dans un cas, l'urée sanguine atteignit 1 gr. 49, dans le 2° : 0 gr. 54, dans le 3° cas : 0 gr. 88. *Même à ce moment, l'indoxylémie fut trouvée normale.*

Ce fait a d'ailleurs été souligné auparavant par plusieurs auteurs. THIERS ayant étudié onze observations d'asystolie, sans réaction de JOLLES positive dans le sérum, conclut que le rein cardiaque ne provoque pas, malgré l'oligurie, de rétention notable d'indoxyle.

Ainsi, une hyperindoxylémie permettrait de différencier le rein Brightique du rein cardiaque, ce que ni l'albuminurie, ni la recherche de l'azotémie n'avaient permis de faire. « Chez ces malades où on hésite pour savoir lequel des deux organes a commencé, la rétention de l'indoxyle permet d'affirmer (dans la limite où l'on peut être catégorique en clinique) l'existence d'un processus de néphrite chronique en activité.

Son absence a naturellement moins de valeur puisque la rétention de l'indoxyle n'est peut-être pas un fait absolument constant dans la néphrite chronique » (THIERS).

III. — DANS LES NEPHRITES AIGUES ET SUBAIGUES

Nous avons réuni huit observations de néphrites aiguës ou subaiguës, d'origines diverses, suivies durant une longue partie de leur évolution. Les résultats de l'indoxylémie sont peut-être plus frappants ici.

OBSERVATION N° 61. — Nor..., 41 ans.

Néphrite d'apparition brusque, à la suite d'une infection aiguë mal déterminée.

On constate d'emblée une albuminurie importante et surtout une urée sanguine qui s'élève rapidement.

	10-VI-38	22-VI	24-VI
Indoxylémie ...	10	10	15
Azotémie	2,54	2,80	5,10

Le 24, on pratique une décapsulation rénale.

Le 25, la mort survient après un bref coma.

Remarquer le taux d'emblée très élevé de l'indoxylémie de haute valeur pronostique et sa fixité relative.

OBSERVATION N° 62. — M. Hon..., 73 ans.

Erysipèle étendu à la totalité de la face postérieure de la cuisse gauche, chez un homme âgé, fatigué.

Etat général très grave. Langue rôtie, torpeur.

Les signes rénaux sont marqués, avant tout traitement, par de l'oligurie avec albuminurie et cylindrurie. Présence de globules rouges dans les urines; urée sanguine dépassant 2 grs.

Un traitement sulfamidé précoce amène une guérison rapide de l'érysipèle; à noter la tolérance rénale remarquable, malgré la dose importante employée (5 gr. par jour, puis 4, 3, 2 grs.) Mais l'état général reste alarmant durant 6 jours. Une diurèse abondante s'établit alors et la guérison survient, complète.

	12-IV-39	14-IV	16-IV	22-IV
Indoxylémie	< 1	< 1	< 1	< 1
Azotémie.....	2,45	1,17	0,70	0,37

A cette dernière date, le malade sort guéri de l'Hôpital.

Le taux de l'indoxylémie est resté invariablement à un chiffre normal, malgré les signes cliniques et un taux d'azotémie très alarmants. Il s'est révélé le témoin précoce et unique d'une guérison inespérée.

OBSERVATION N° 63. — M. Def..., 36 ans.

Cette observation est tout aussi remarquable; l'indoxylémie nous fit porter un pronostic favorable, malgré l'ensemble de symptômes graves.

Néphrite aiguë d'apparition brusque au cours d'une infection générale indéterminée, d'allure grippale.

D'abord hyperthermie à 40° avec angine rouge intense.

Puis double syndrome, dès le 2^e jour de la maladie.

- l'un respiratoire : poussées d'œdème infectieux pulmonaire intenses et répétées, entraînant des accidents de défaillance cardiaque, nécessitant la saignée;
- l'autre rénal,
 - avec oligurie extrême, albuminurie;
 - cylindres granuleux en abondance et hématies;
 - azotémie élevée.

	Le 28-IV-39	Le 10-V
Indoxylémie	< 1	< 1
Azotémie	0,90	0,50

Par la suite, la fonction rénale restera longtemps altérée avec albuminurie persistante; culot urinaire avec cylindres et hématies, constante d'Ambard à 0,120 un mois après.

Ce n'est qu'après deux mois que les signes rénaux, seule séquelle apparente de cet épisode infectieux grave, disparaîtront.

OBSERVATION N° 64. — Mme Men..., 44 ans.

Hépatonéphrite aiguë au cours d'une pneumococcémie.

Sur un terrain éthylique, début par des signes pulmonaires, puis pleuraux : pleurésie purulente droite et péritonite à pneumocoques.

Des signes hépatiques : ictère, urobilinurie, gros foie.

Des signes rénaux : oligurie extrême, cylindres granuleux et abondants. Azotémie d'emblée élevée.

Les taux de l'indoxylémie viennent confirmer les autres éléments pronostiques.

	20-V-39	22-V
Indoxylémie	5	8
Azotémie.....	4	4,65

La mort survient le 23, en hypothermie.

OBSERVATION N °65. — M. Clu..., 53 ans.

Hépatonéphrite aiguë, vraisemblablement ictéro-hémorragique, mais la preuve de la spirochétose ne peut être établie.

Etat général très grave durant 10 jours, subictère avec injection conjonctivale, gros foie, rate très volumineuse.

Signes rénaux : albuminurie, hématies, mais sans cylindrurie, azotémie d'emblée très élevée.

Après une amélioration, au bout de 8 jours, avec reprise de la diurèse, recrudescence fébrile. Puis diurèse considérable avec concentration uréique élevée. Guérison en 20 jours.

	24-V-39	28-V	30-V	2-VI	5-VI	7-VI	20-VI	26-VI
Indoxylémie ..	3	5	5	5	1	< 1	< 1	< 1
Azotémie	1,95	4,80	5,15	3,80	2	1,60	0,85	0,45

L'indoxylémie s'éleva aussi à des taux critiques, mais il faut remarquer que son taux, relativement fixe, fut le premier à baisser et redevient normal, alors que l'azotémie resta encore à 1 gr. 60. ceci 20 jours avant la guérison, et que l'urée ne fut redescendue au-dessous de 0 gr. 50.

OBSERVATION N° 66. — M. Wit..., 28 ans.

Ictère grave spirochétosique.

Début brutal; le 5^e jour apparaît un ictère flamboyant; signes généraux graves.

Le 8^e jour : anurie.

Le 10^e jour, amené à l'hôpital, état alarmant : délire, langue rôtie, troubles cardiaques et respiratoires. *Anurie* presque complète, qui persistera jusqu'à la mort.

	Le 5-VI-39	6-VI	7-VI
Indoxylémie ..	5	5	10
Azotémie	1,90	3,60	5,05

OBSERVATION N° 67. — Mme War..., 48 ans.

Néphrite subaiguë apparaissant au cours d'une maladie d'Osler.

Le diagnostic d'endocardite lente à streptocoque, prouvé par plusieurs hémocultures, remonte à octobre 1938. L'évolution est rapidement précipitée par l'apparition d'infarctus multiples viscéraux, à répétition. Les signes rénaux prédominent :

Albuminurie ; hématuries constamment récidivantes.

Cylindrurie, azotémie élevée.

	XI-38	XII-38	I-II-39
Indoxylémie ...	1	2	2
Azotémie	0,60	0,80	2

La mort survient 4 jours après dans le coma.

Ici, pas plus l'indoxylémie que l'azotémie ne paraissent prévoir une fin aussi rapide.

OBSERVATION N° 68. — Mme Rib..., 49 ans.

Infarctus rénaux à la phase terminale d'une endocardite infectieuse.

Les signes rénaux apparaissent après trois mois d'évolution :

- hématurie microscopique constante;
- cylindres granuleux, azotémie élevée.

Mais, malgré des taux d'azotémie de 1 gr. 20 et 1 gr. 30, la réaction de Jolles reste négative dans le sérum.

Nous avons cru bon de ranger ici ces deux observations de néphrite subaiguë de la maladie d'Osler, encore que la pathogénie en fût discutable.

L'autopsie n'a pu être faite que dans l'Observation N° 68 : elle ne révéla que quelques foyers d'infarctus corticaux, laissant indemne la plus grande partie du parenchyme rénal.

IV. — DANS LES ANURIES

Nous avons pu observer, de façon très complète, six cas d'anuries de causes diverses; cinq proviennent du service du Dr HEITZ-BOYER, que nous tenons à remercier à nouveau ici, de même que M. GRIGAUT, dont les multiples examens biologiques nous sont d'une grande utilité.

OBSERVATION N° 69. — M. Dar... Anurie réflexe.

Evolution fatale en cinq jours, malgré tous les traitements mis en œuvre.

A la suite d'une intervention en règle bénigne (étincelage d'un polype vésical) le 1^{er} février 1938, anurie.

Dès le lendemain, l'urée sanguine s'élève à 0 gr. 95, mais surtout l'indoxylémie atteint 2 mmgrs 5. Cette augmentation précoce, plus intense que celle de l'urée, est du plus mauvais augure.

En voici d'ailleurs les taux successifs :

	2-II	3-II	4-II	5-II
Indoxylémie	2 mmgr. 5	2,5	3	4
Azotémie.....	0,95	1,60	1,85	2,75

Des signes cliniques alarmants font leur apparition dès le lendemain de l'intervention, et ne font que s'accroître par la suite. Agitation, délire, puis torpeur. La mort survint le 5 février.

Aucun des procédés thérapeutiques usuels (distension vésicale, sondes à demeure, etc...) ne put déclencher de diurèse.

OBSERVATION N° 70. — Mme Ron... Anurie par coudure urétérale.

La malade, âgée de 58 ans, à la suite de trois grossesses et d'une hystérectomie pour polypes utérins, présentait une large éventration médiane sous-ombilicale. Obésité marquée. Depuis six ans, elle se plaignait de troubles divers (pollakiurie, hématuries), liées à une hydronéphrose bilatérale.

Dans la nuit du 10 au 11 février 1938, douleur lombaire gauche très vive, nausées, vomissements. Anurie complète qui persiste cinq jours après son entrée à Lariboisière.

Le 16 février 1938, état général mauvais, pronostic très réservé, étant donné le terrain (âge, obésité). Après mise en place de sondes urétérales et pyélographie, on note une coudure complète de l'uretère gauche dans son tiers supérieur. Le diagnostic est donc : anurie mécanique d'un côté, réflexe de l'autre.

Le soir même, les sondes urétérales donnent 60 cc. d'urine, et dès le lendemain, 18 février, la diurèse se rétablit entre 1 lit. et 1 lit. 5. C'est à ce moment que les taux d'azotémie et d'indoxylémie atteignent leur maximum : 3 gr. 25 et 5 mmgr. Mais, là encore l'indoxylémie fut le test le plus précoce et, dès le 28 février, revint à des taux normaux, alors que l'azotémie restait à près de 1 gr. durant trois semaines encore.

En voici d'ailleurs les chiffres durant toute l'évolution :

	20-II	23	24	25	27	28	1-III	2	4	8	11
Indoxylémie		3	5	4,5	< 3	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
Azotémie...	3,25	2,50	2,48	2,65	2,41	1,75	1,69	1,60	1,38	1,30	0,94

La valeur pronostique de l'indoxylémie s'avère ici remarquable. car tout, dans les signes cliniques et humoraux, laissait prévoir une issue fatale.

OBSERVATION N° 71. — Mme Sav... Anurie après néphrectomie.

Tuberculose rénale bilatérale. Vu la difficulté des explorations rénales, on opère sur la constante d'Ambard (Azotémie = 0,32, constante = 0,077).

Néphrectomie droite le 23 février 1938. Anurie complète.

Le 25, l'azotémie est à 1 gr. 31.

Le 28, elle est à 1 gr. 85. Décapsulation du rein gauche.

Le 1^{er} mars : à 1 gr. 45, le 3 : à 2 gr. 48, et le 4 : à 2 gr. 73. Devant cette anurie persistante et la progression de l'azotémie, on tente une néphrostomie.

	3-III	4	5	8	10
Indoxylémie .	5	5	7	7	11
Azotémie	2,48	2,73	2,41	3,40	3,95

La néphrostomie, le 4, reste sans effet. Le drain rénal ne donne que quelques centimètres cubes d'urines ayant les concentrations suivantes : urée 2 gr. 90; chlorures 4,90.

Un prurit intense, de l'angoisse, des crises convulsives marquent la phase ultime de l'anurie. Noter les taux remarquablement fixes et d'emblée élevés de l'indoxylémie de haute valeur pronostique.

OBSERVATION N° 72. — Mme Ron... Anurie au cours d'une grossesse.

Femme de 40 ans ayant présenté trois grossesses normales auparavant. Au cours de la quatrième grossesse, à 7 mois, anurie.

Le 20 juin, après un épisode infectieux, aigu, sévère, avec foyer de condensation pulmonaire à la base gauche, oligurie extrême.

L'anurie s'installe à la défervescence, le 28 juin.

Trois jours d'anurie complète : nausées, vomissements, hoquets.

Le 31, des sondes urétérales mises en place retirent 75 cc. d'urine; le lendemain, 500 gr.; puis la diurèse se rétablit.

	2-VII	3	4	7
Indoxylémie	3	5	4	< 1
Azotémie.....	1,94	2,17	2,11	1,48

La phase critique se situe le 6^e jour de l'anurie; au moment où la diurèse se rétablit. C'est à ce moment que l'état général est le plus alarmant, où l'azotémie et l'indoxylémie atteignent leur taux maximum. L'indoxylémie atteint 5 mmgrs, mais à un seul dosage; elle ne s'y maintient pas pour revenir à la normale bien avant l'azotémie.

OBSERVATION N° 73. — Mme Bec... Anurie, épisode terminal d'une néphrite chronique.

Cette malade, âgée de 36 ans, ayant présenté une scarlatine et des angines très fréquentes, accusait, depuis trois semaines, un état d'asthénie et de malaise croissant; puis, à la suite d'une angine, douleurs lombaires, anurie complète, qui l'amène à l'hôpital.

Le 9, malgré distension vésicale, sondes urétérales, sérum glucosé hypertonique intra-veineux, l'anurie persiste.

	9-XII-38	10	11
Indoxylémie...	6	12	18
Azotémie.....	4,74	5,95	5,95

L'état s'aggrave très rapidement, avec prédominance de signes nerveux et digestifs et la mort survient le 11 décembre 1938, après un bref coma.

Certes, ici, point n'était besoin de l'indoxyle pour prévoir la terminaison, mais les chiffres sont parmi les plus forts que nous ayons trouvés.

OBSERVATION N° 74. — Mme Pra... Anurie au cours d'un état septicémique.

Chez une femme de 34 ans, tentative d'avortement par manœuvres intra-utérines. Signes locaux et généraux au bout de 36 h.

Septicémie à perfringens; ictère et cyanose, grosse rate, météorisme, défense pariétale, anurie complète le 8 décembre 1938.

Malgré les traitements locaux et généraux, la mort survient en 7 jours.

	8-12	9	12	13	15
Indoxylémie .	4	8	10	10	15
Azotémie	2,10	3,57	5,08	5,97	7,48

Le taux croissant et progressif de l'indoxyle et de l'urée sont ici sensiblement parallèles.

V. — DANS LES AUTRES AFFECTIONS RENALES

Nous avons eu peu d'occasions d'étudier l'indoxylémie au cours des néphroses et de l'amylose.

Nous avons observé deux cas de *syndrome néphrosique*, accompagnant des signes de néphrite chronique ; l'indoxy-

lémie s'est comportée comme dans les autres cas de mal de Bright.

Dans deux cas d'*amylose pure*, la réaction de JOLLES est restée négative dans le sérum (les taux d'urée sanguine étant restés de 0 gr. 24 et 0 gr. 32).

Par contre, il nous a été donné d'étudier pendant plusieurs mois trois cas de *rein polykystique* ; ces observations présentent un intérêt particulier car elles mettent en relief l'*extraordinaire tolérance* de l'organisme à divers produits toxiques tels que les dérivés uriques et indolés.

OBSERVATION N° 75. — M. Boi...

Durant 11 mois que ce malade put être examiné, des dosages réguliers purent être pratiqués. Schématiquement, on peut diviser en deux phases la maladie :

Première phase : les troubles qui amènent le malade à consulter (vertiges, petits troubles vasculaires des extrémités) sont d'abord mis sur le compte d'une hypertension. Et ce n'est qu'un dosage d'urée systématique qui révèle le chiffre étonnant de 2 gr. 52. Pendant trois mois, l'hypothèse d'une néphrite chronique azotémique fut envisagée; mais, malgré les taux très élevés qu'atteignent l'azotémie et l'indoxylémie, l'état général reste remarquablement bon, au point que le sujet peut continuer son travail.

	10-II-38	15-II	22-II	2-III	15-III	1-IV	7-IV	6-V	25-V
Indoxylémie..	5	14	7	8	8	6	10	10	20
Azotémie	2,52	2,32	2,88	3,13	2,98	1,85	1,68	1,74	2,38

Cette tolérance extraordinaire à une rétention aussi importante de produits toxiques attira l'attention. La découverte de deux masses lombaires fit poser le diagnostic de rein polykystique.

Dans une deuxième phase : on assiste à une augmentation progressive bien qu'assez irrégulière, du taux de l'urée et de l'indoxyle. L'état général reste, cependant, remarquablement conservé, durant encore plusieurs mois. Puis, au début de janvier 1939, aggravation brusque. Etat cachectique. Dans les dernières heures, on note un frottement péricardique. Bref coma terminal.

	20-X-38	2-XII-38	7-1-39	10-I-39
Indoxylémie	15	30	30	55
Azotémie.....	3,07	2,19	3,70	4,10

A l'autopsie : volumineux reins polykystiques.

OBSERVATION N° 76. — M. Ter...

Symptômes beaucoup plus caractéristiques; les reins polykystiques très volumineux sont accessibles à la palpation. Ascite, hématuries à répétition, azotémie progressive. Malheureusement, nous ne pûmes pratiquer de dosages qu'à la phase ultime de la maladie.

	20-XII-37	22-XII	23-XII
Indoxylémie ...	12	5	10
Azotémie	4,80	5,04	5,40

L'indoxylémie reste à des taux beaucoup plus modérés; noter l'absence de parallélisme des deux courbes, comme dans le cas précédent.

OBSERVATION N° 77. — Mme CoL...

Reins polykystiques diagnostiqués par la clinique et la radiologie. Hématuries répétées.

Evolution assez lente, avec progression régulière de l'azotémie suivie pendant dix mois.

	10-VI-38	27-VI-38	6-11-39	8-IV-39	25-IV-39
Indoxylémie .	2	8	15	15	20
Azotémie	1,50	1,54	1,92	2,23	2,58

Les taux de l'indoxylémie sont ici beaucoup plus en harmonie avec ceux de l'azotémie.

L'évolution ne peut, malheureusement, être suivie jusqu'à la fin.

VI. — EN DEHORS DES MALADIES DU REIN

Ce chapitre sortant du cadre du sujet que nous nous sommes imposé, nous ne ferons qu'en résumer les conclusions, qui sont d'ailleurs simples. Cette étude était cependant indispensable, puisque, pour certains auteurs, il existerait une indoxylémie pathologique au cours de certaines affections extra-rénales. Nous avons pratiqué des dosages d'indoxyle dans le sérum au cours de maladies diverses :

- Dans les maladies du sang : l'anémie de Biermer, une anémie hypochrome et une leucémie myéloïde ;
- Dans les cardiopathies : compensées et décompensées : quatre cas ;
- Dans les pneumopathies : aiguës (deux cas) et chronique (trois cas) ;
- Dans les affections hépatiques : 2 ictères infectieux graves, 2 cirrhoses (atrophique et hypertrophique), 2 cancers secondaires du foie, un diabète bronzé ;
- Dans des affections digestives : occlusions intestinales (deux cas). Cancers gastriques et coliques (deux cas), hémorragies digestives (sept cas).

Nous insisterons sur ces derniers cas parce que, chez tous, nous avons observé des azotémies élevées — variant de 0 gr. 75 à 1 gr. 50 — *sans jamais noter d'augmentation de l'indoxyle sanguin.*

- Au cours de certaines tumeurs (fibromes et cancers utérins, deux cas) ;
- Au cours, enfin, de maladies infectieuses (deux cas de typhoïde) ;
- Au total, sur ces trente-quatre cas, certains malades présentaient une azotémie élevée, parfois une forte indoxylurie ; *jamais nous n'avons observé de réaction de JOLLES positive dans le sérum.*

DISCUSSION DES RESULTATS

VALEUR DE L'INDOXYLEMIE

Arrivés au terme de cet exposé clinique, nous allons essayer d'en résumer, de façon synthétique, les éléments principaux :

- Quel est l'intérêt pratique de son étude ?
- Quelle est sa valeur diagnostique, sa constance, sa précocité ?
- Quelle est sa valeur séméiologique par rapport aux symptômes cliniques et aux autres tests d'examen rénal ?
- Quelle est enfin sa valeur pronostique ?

Nous envisagerons tout d'abord le chapitre essentiel des néphrites chroniques.

A. — DANS LES NEPHRITES CHRONIQUES AZOTEMIQUES

a) SA VALEUR DIAGNOSTIQUE. — Plusieurs conclusions bien distinctes :

1° L'hyperindoxylémie nous paraît être l'indice certain d'une insuffisance rénale.

Nous avons vu combien cette affirmation avait été discutée, mais, contrairement à la conclusion de certains auteurs, nous n'avons jamais observé d'hyperindoxylémie en dehors des maladies du rein.

Après une expérimentation suffisamment large, nous pouvons dire avec Guy LAROCHE : « Il y a toujours insuffisance rénale décelable par des moyens cliniques et biologiques ». *Il n'existe pas de réaction de JOLLES positive dans le sérum hors des néphrites.*

Notre opinion est même plus formelle ; nous n'avons pas observé chez des sujets à rein normal, après régimes spéciaux ou ingestions de quantités modérées d'indol (0 gr. 05), d'hyperindoxylémie, même passagère ; mais seulement des taux élevés d'indoxylurie. C'est qui tend à prouver que le rein peut éliminer en totalité des quantités considérables de dérivés indolés.

Par ailleurs, jamais nous n'avons observé d'hyperindoxylémie :

- ni chez les sujets témoins, quel que soit le sexe ou l'âge ;
- ni dans les néphrites chroniques albuminuriques, œdémateuses ou hypertensives pures ;
- ni dans certaines affections (intestinales, hépatiques, pulmonaires, sanguines) où elle avait été signalée.

2° *L'hyperindoxylémie est loin d'être constante dans les néphrites chroniques azotémiques.*

Cette opinion fut aussi discutée.

Certains auteurs accordaient à l'indoxylémie une grande valeur diagnostique, supérieure à celle de l'azotémie. Pour TCHERTKOFF, « l'indicanémie est un symptôme plus fidèle d'urémie que l'azotémie ».

DERRIEN et GIRAUD font l'objection suivante : « L'index indoxylémique parce qu'il exprime la rétention d'un produit irrégulier et accidentel du métabolisme des protéines, est susceptible de varier trop largement à la production, du fait de facteurs extra-rénaux pour qu'on puisse l'ériger en un test diagnostique et pronostique sûr et équilibré de l'imperméabilité rénale ».

C'est là, dit THIERS, une objection de principe, non vérifiée en pratique.

Pour Guy LAROCHE : « Bien que la réaction soit fréquemment positive dans les cas de néphrite chronique azotémique cliniquement manifeste ou décelée par le laboratoire, elle n'est pourtant pas constante ». Cet auteur a observé souvent des azotémies rénales de 0 gr. 70 à 1 gr. et même davantage, sans hyperindoxylémie.

De même SÉRANE et MAIRE notent une proportion de 50 % de réactions négatives.

Pour notre part, nous nous contenterons de rapporter les chiffres obtenus en suivant la classification un peu arbitraire, adoptée :

Sur 54 cas de néphrites chroniques azotémiques observés :

— à leur *phase initiale*, avec une azotémie inférieure à 1 gramme :

— 11 avaient une indoxylémie déjà pathologique.

— 20 une indoxylémie normale.

— A une *phase ultérieure*, phase d'aggravation où le malade franchit le chiffre de 1 gr. d'azotémie de façon permanente, sur 13 cas observés, dans 12 cas il y avait hyperindoxylémie franche : dans un cas seulement réaction de Jolles négative dans le sérum.

— A la *phase de grande azotémie*, sur 10 cas, toujours l'hyperindoxylémie s'élevait à des taux élevés et parfois considérables.

Au total, *très inconstante au stade initial, quasi constante aux stades ultérieurs, l'hyperindoxylémie, lorsqu'elle existe, comporte une grande signification diagnostique.*

b) SA VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE : intrinsèque et par comparaison avec les autres tests d'insuffisance rénale.

1° Nous venons de voir que l'hyperindoxylémie n'est pas un *symptôme précoce*.

Ce point mérite d'être souligné, car il pose un problème important : quand se fait la rétention des produits aromatiques ? Contrairement aux conclusions de ROSENBERG qui pratiquait ses dosages sur de grosses quantités de sérum, de SÉRANE et MAIRE, de BELTRAMETTI, nous pensons avec Guy LAROCHE que « la rétention d'indoxyle semble d'apparition très irrégulière, précédant parfois la rétention azotée et ne s'établissant parfois que tardivement ».

On peut admettre que l'hyperindoxylémie permanente s'observe lorsque l'urée sanguine atteint 0 gr. 75.

L'hyperindoxylémie n'est pas *non plus un symptôme constant*, même lorsque la néphrite chronique azotémique est

cliniquement manifeste, mais surtout à la phase initiale où le diagnostic est établi sur les examens de laboratoire.

SÉRANE et MAIRE, chez de nombreux sujets à atteintes rénales légères et soumis aux règles hygiéno-diététiques, notent une proportion de 50 % de réactions négatives.

THIERS avait déjà constaté la possibilité d'indoxylémie normale chez un azotémique.

Guy LAROCHE a observé des azotémies rénales de 0 gr. 50 à 1 gr., sans indoxylémie; il cite même deux cas avec azotémie à 1 gr. 10 dont l'une donna lieu quelques semaines plus tard à une réaction positive.

De notre côté, nous avons noté, sur 31 cas de néphrites chroniques azotémiques observées au stade initial (azotémie entre 0 gr. 50 et 1 gr.) 20 malades chez qui la réaction de Jolles resta négative dans le sérum, malgré des taux relativement élevés et stables d'urée sanguine : nous relevons les chiffres de 0.88, 0.98, 0.87, 0.83, 0.99, 0.90, 0.88, 0.90, 1 gr., 0.93. Et même certaines poussées azotémiques atteignirent les taux éphémères de 1 gr. 29, 1 gr. 04, 1 gr. 03, 1 gr. 17.

2° *Les taux d'indoxylémie* observés chez les azotémiques : « Ils sont très variables et peuvent aller de 1 à 3 mmgrs dans les formes préazotémiques de néphrite, et jusqu'à 38 mmgrs chez les grands azotémiques, chiffres d'ailleurs exceptionnels ».

Sur 31 cas observés au stade initial, l'indoxylémie, lorsqu'elle atteignait des taux pathologiques, variait entre 1 et 3 mmgrs; sauf dans deux cas : dans l'un (obs. 33) où l'indoxylémie devenait brusquement élevée : 5 mmgrs puis 8 mmgrs; dans le deuxième, l'indoxylémie passe de 1 et 2 mmgrs à 4 mmgrs, mais l'azotémie s'est déjà stabilisée à 1 gr. 10 depuis un mois.

Sur 13 cas observés au stade intermédiaire, l'hyperindoxylémie, quasi constante, varie habituellement entre 1 et 5 milligrammes.

Sur 10 cas observés à la phase de grande azotémie, l'indoxylémie, constante, oscille entre 2 et 20 mmgrs. Les taux habi-

tuels sont alors de 5, 10, 15 mmgrs. Le taux maximum observé ici fut de 20 mmgrs.

Des chiffres beaucoup plus élevés sont observés dans les néphrites aiguës, les anuries, le rein polykystique.

3° *Rapports réciproques des taux d'urée et d'indoxyle dans le sérum.*

Pour GIRAUD et Mlle GIRAUD, on note tantôt parallélisme, tantôt dissociation : « Dans les néphrites azotémiques graves avec troubles intestinaux et hyperproduction d'indoxyle permanents, lorsqu'aucune intervention diététique, médicamenteuse ou autre ne vient modifier les échanges métaboliques ni le milieu intestinal, il existe une sorte de parallélisme entre la rétention des principaux constituants azotés de l'urine, celle de l'urée en particulier, et celle de l'indoxyle, mais les dissociations entre les deux ordres de rétentions sont extrêmement fréquentes et importantes ».

Ces auteurs attribuent cette dissociation à une baisse de production indolée, d'où rétention moindre sans que varie la rétention d'urée.

THIERS a rapporté des observations d'urémie au cours desquelles l'azotémie a baissé, sans que l'indoxylémie fléchit.

Pour Guy LAROCHE, la comparaison ne permet pas de reconnaître de proportionnalité entre les degrés de l'une et de l'autre rétention. Cette discordance évidente pour les cas d'azotémie peu élevée, particulièrement chez les vieillards, (Guy LAROCHE, SCHULMANN et DESBORDES) apparaît encore pour les azotémies élevées. A l'inverse, le fait le plus net est qu'aux *plus grandes urémies correspondent les plus grandes indoxylémies*.

« S'il n'y a pas toujours concordance entre les taux d'urée et d'indoxyle, chez les différents malades observés, il n'y a pas non plus chez le même malade parallélisme absolu dans l'évolution de l'un et l'autre ».

Si nous relevons les taux comparatifs d'urée et d'indoxyle dans nos observations, nous obtenons les conclusions suivantes :

— *A la phase initiale sur 31 cas :*

- Dans 8 cas il y a *concordance* entre les taux de l'urée et de l'indoxyle, dans 23 cas il y a *discordance*.
- Dans 10 cas, il y a *parallélisme* des courbes suivies durant l'évolution, dans 21 cas il y a *divergence*.
- A la phase intermédiaire :
 - Dans 5 cas il y a *concordance*, dans 7 cas *discordance*.
 - Dans 6 cas il y a *parallélisme* d'évolution, dans 6 cas *divergence*.
- A la phase de grande azotémie :
 - Dans 8 cas il y a *concordance*, dans 4 cas il y a *discordance*.
 - Dans 8 cas il y a *parallélisme*, dans 4 cas il y a *divergence* (par fixité des taux d'indoxylémie en comparaison des taux de l'azotémie).

— Nous insistons sur la nécessité de séparer nettement les deux termes : *concordance* et *parallélisme*. Il existe en effet des taux d'évolution parallèles et qui sont discordants (par exemple une indoxylémie à 2 mmgrs pour une azotémie de 3 grs) et réciproquement.

— Cette étude analytique est beaucoup plus instructive que le chiffre global qui donne :

- 21 cas à taux *concordants* et 34 à taux *discordants*.
- 24 cas à taux d'évolution *parallèles*, et 31 cas à taux d'évolution *divergents*.

— On voit en effet apparaître, selon ces phases, une déduction frappante : *discordance et divergence des taux sont le fait de la phase de début*. Il semble y avoir égalisation des taux lors de la phase intermédiaire.

A la phase de grande azotémie : *concordance et parallélisme des taux* sont la règle.

— On peut résumer ces différentes évolutions suivant plusieurs *éventualités schématiques* :

- a) Les taux sont *concordants* et *parallèles*.

Les cas ne sont pas rares où les fluctuations de l'indoxyle et de l'urée sont semblables et conformes à l'évolution clinique, comme l'a observé BELTRAMETTI.

Ces cas nous semblent d'autant plus fréquents lorsqu'on observe une phase plus avancée de la maladie.

— *b)* Les taux sont *discordants*, mais restent *parallèles* dans l'évolution.

Presque toujours cette discordance provient d'un taux relativement bas de l'indoxyle par rapport à l'urée.

— *c)* Les taux sont *concordants*, mais *divergents* dans l'évolution.

Tantôt *l'indoxylémie diminue*, alors que l'azotémie s'aggrave.

THIERS, Guy LAROCHE en rapportent deux cas.

Nous en avons observé trois cas.

L'indoxylémie baisse de : 2 mmgrs à 1 mmgr., alors que l'azotémie monte de 0 gr. 98 à 1 gr. 08 (Obs. n° 9).

— de 5 mmgrs à un taux normal alors que l'azotémie monte de 1 gr. 20 à 1 gr. 60 (Obs. n° 24).

— de 5 mmgrs à 2 mmgrs alors que l'azotémie monte de 1 gr. à 1 gr. 26 (Obs. n° 43).

Tantôt *l'indoxylémie augmente* alors que l'azotémie descend.

Nous relevons deux observations :

— L'indoxylémie passe du chiffre normal à 1 mmgr. alors que l'azotémie descend de 1 gr. à 0 gr. 75.

— De 1 à 2 mmgrs, alors que l'azotémie descend de 1 gr. 63 à 1 gr. 36 (Obs. n° 24).

Tantôt enfin, *l'indoxylémie garde des taux remarquablement fixes* par comparaison aux variations des taux de l'azotémie.

Ce fait est particulièrement intéressant. Plusieurs auteurs y ont déjà insisté : OBERMAYER, ROSENBERG.

Guy LAROCHE rapporte un cas où l'indoxylémie se maintient à 15 mmgrs, malgré une azotémie variant de 0 gr. 50 à 1 gr. 30.

THIERS « a été frappé par la rigidité du taux de l'indoxylémie s'opposant de façon saisissante aux fluctuations capricieuses de l'urée sanguine ».

Nous en avons relevé quatre cas caractéristiques.

— Indoxylémie fixe à 1 et 2 mmgrs, alors que l'azotémie oscille longuement entre 0 gr. 60 et 1 gr. 17 (Obs. 1).

— Indoxylémie fixée pendant un mois à 15 mmgrs pour une azotémie variant de 3 gr. 35 à 4 gr. 10 (Obs. n° 12).

— Indoxylémie fixe à 3 mmgrs, alors que l'azotémie varie de 2 gr. 05 à 3 gr. 90 (Obs. n° 22).

— Indoxylémie fixe à 3 mmgrs durant deux mois, alors que l'azotémie varie de 4 gr. 09 à 4 gr. 54 (Obs. n° 40).

Telles sont les directives que l'on peut tirer de l'observation des taux de rétention uréiques et indoxyliques dans le sérum, au cours des néphrites chroniques.

4° *Rétention et élimination de l'indoxyle. Indoxylémie et indoxylurie.*

Jusqu'à présent nous n'avons étudié que la rétention d'indoxyle dans le sang; nous envisagerons ici son élimination dans les urines, de façon comparative.

La notion d'« indoxylurie témoin d'une intoxication d'origine intestinale » connue depuis longtemps, surtout étudiée au point de vue clinique par MAILLARD, et au point de vue biologique par METCHNIKOFF, fut surtout mise en évidence par HEITZ-BOYER et GRIGAUT. Cet auteur insiste sur le fait essentiel suivant :

« L'indoxylurie dosée et chiffrée mérite de prendre une signification de premier ordre connue critérium de ce qui se passe au niveau de l'intestin ».

Ayant examiné les différents facteurs qui conditionnent l'indoxylurie, il la considère comme un test révélateur de l'intoxication intestinale, élément de diagnostic important du « syndrome entéro-rénal ».

HEITZ-BOYER précise enfin la signification relative de la *concentration* et du *débit* pour l'estimation du *test indoxylurique*. « L'excrétion de l'indoxyle et des phénols urinaires est fonction des variations de la diurèse. Le fait avait déjà été remarqué par UNDERHILL et SIMPSON et par ACHARD et CODONIS. Les lois qui régissent ce phénomène ont été étudiées par l'un de nous avec GUY LAROCHE et POUMEAU-DELILLE dans le cas particulier de l'indoxyle. Nous avons observé la courbe de l'élimination urinaire de l'indoxyle chez des sujets présentant des décharges polyuriques à la suite d'infections aiguës, de

cures de digitale, d'onobaïne et de Neptal, ou consécutivement à l'absorption d'une grande quantité d'eau. *Dans tous les cas, nous avons assisté à une augmentation souvent notable de la quantité d'indoxyle dans l'urine des 24 heures, c'est-à-dire de son débit, tandis que le taux de cette même substance restait sensiblement constant lorsqu'on observait la teneur par litre (concentration). C'est ainsi par exemple que, sous l'influence de l'ingestion d'eau portant la diurèse à 5 litres et 5 l. 500, l'indoxylurie par 24 heures a atteint les chiffres de 62 à 80 mmgrs, tandis que ne variait pas sensiblement le taux de l'indoxyle par litre, qui restait au voisinage de 12 à 15 mmgrs. Ces constatations nous ont fait voir que l'image réelle du fonctionnement intestinal, en ce qui concerne sa capacité de résorption toxique, réside dans la concentration urinaire de l'indoxyle, test immuable, tandis que le débit de cette même substance est éminemment variable.*

C'est cette raison qui, dans nos analyses et nos observations, nous a fait considérer le chiffre pour mille de l'indoxyle urinaire, de préférence à celui de l'urine de 24 heures, variable avec la diurèse ».

Un cas, cependant, où le débit de l'indoxyle urinaire est susceptible de fournir des renseignements plus précis que la concentration : c'est celui des polyuries provoquées par les injections parentérales d'eau. L'eau introduite par voie parentérale, en effet, contrairement à l'eau ingérée, n'a aucune action sur la résorption toxique intestinale. La polyurie n'intervient ici que par un phénomène de dilution et par opposition à ce qui se passe habituellement, la concentration en indoxyle s'abaisse, le débit en cette substance reste constant (Guy LAROCHE, A. GRIGAUT et POUMEAU-DELILLE).

Citons maintenant Guy LAROCHE, GRIGAUT, SÉRANE et BREHIER : « Nous avons pu observer des hyperindoxyluries considérables à la limite des taux que l'on peut voir, de l'ordre de 100 mmgrs par litre d'urine et plus sans qu'il existe dans le sérum sanguin une réaction de Jolles positive. Le rein est donc normalement capable d'éliminer rapidement d'énormes quantités d'indoxyle sans que puisse exister dans le sérum le

moindre excès de cette substance. Cependant, en faisant ingérer à des individus des quantités anormalement élevées d'indol (5 à 10 centigrammes), Guy LAROCHE et GRIGAUT ont vu apparaître dans le sérum sanguin une hyperindoxylémie transitoire s'élevant jusqu'à 15 mgrs, mais disparaissant en quelques heures. Il semble que cette épreuve soit en rapport avec la capacité d'élimination que possède le rein à l'égard de cette substance ».

THIERS, après DERRIEN et GIRAUD, OBERMAYER et POPPER, DORNER, insiste sur un point : « Pour interpréter correctement les variations de l'indoxylémie au cours d'une néphrite, il est nécessaire d'étudier en même temps celles de l'indoxylurie; de la même façon que pour interpréter un dosage d'urée sanguine, il faut tenir compte du chiffre de la diurèse, de la nature de l'alimentation et probablement aussi du taux des chlorures sanguins ».

RATHERY et SIGWALD ont, par contre, noté dans deux cas que, malgré l'absence d'indoxylurie, il existait une rétention sanguine. THIERS met en doute ces observations : « Ils n'ont fait qu'un prélèvement et rien n'indique que les jours précédents, il n'existait pas une indicanurie importante ».

Mais d'autres auteurs, avec RATHERY, ont observé des cas analogues. SÉRANE a enregistré des dissociations entre l'importance de l'indoxylémie et celle de l'indoxylurie, une forte rétention pouvant coïncider avec une faible élimination. GIRAUD et Mlle GIRAUD ont constaté souvent chez des grands azotémiques, grands indoxylémiques, de faibles indoxyluries.

CABRINI, dans un travail récent, a observé 53 cas de maladies rénales diverses. Dans tous les cas, indicanémie et indicanurie variaient en sens inverse; une indicanémie élevée correspondant une indicanurie basse et inversement.

La constatation d'un taux élevé dans le sang et faible dans les urines, indiquerait ainsi une sérieuse altération de la fonction rénale.

Le rapport de l'indicanémie à l'indicanurie varie de 0,009 à 1. Ce dernier chiffre est l'expression d'un fonctionnement rénal minimum. Le seuil pathologique de l'index rénal (corres-

pendant à une indicanémie de 0,002 et une indicanurie de 0,048) est de 0,041 (CABRINI).

En résumé, deux ordres de faits ont été observés :

— des indoxyluries parfois considérables sans réaction de Jolles positive dans le sérum.

— inversement, au cours de rétention indoxylémique, élimination indoxylurique, soit forte, soit faible.

Dans nos observations, nous avons essayé d'étudier comparativement indoxylémie et indoxylurie. Nous avons réuni ainsi :

— 10 cas de néphrite chronique azotémique,

— 10 cas en dehors de ces néphrites.

Sur ces dix cas de néphrite chronique azotémique :

Deux éventualités fréquentes :

— *Tantôt* les taux d'indoxylurie sont bas, mais parallèlement à l'indoxylémie qui reste voisine de 1 mmgr. (4 cas).

— *Tantôt* les taux d'indoxylurie sont bas, souvent même *anormalement bas*, alors que l'indoxylémie est très élevée (4 cas).

Nous insistons sur ce fait qui nous a semblé remarquable par les chiffres observés.

Citons deux exemples particulièrement nets

— *Obs. n° 12* : durant près de deux mois la malade a été suivie : les taux d'azotémie varient entre 2 et 4 gr. 10, les taux d'indoxylémie entre 5 et 20 mmgrs, le plus souvent fixe à 15 mmgrs.

Les taux d'indoxylurie ont toujours été inférieurs à 10 milligrammes (habituellement à 5 mmgrs).

— *Obs. n° 40* : pendant 12 jours, des dosages quotidiens ont été pratiqués. L'azotémie variait de 4 gr. 09 à 4 gr. 54, l'indoxylémie restait fixe à 3 mmgrs, l'indoxylurie anormalement basse variant entre 1, 2, 3 et 5 mmgrs qui fut le chiffre maximum observé.

Deux éventualités plus rares :

— Indoxylurie importante par rapport à une indoxylémie faible (30 mmgrs pour 1 mmgr.) (1 cas).

— Indoxylurie très variable d'un jour à l'autre avec indoxylémie elle-même variable (1 cas).

Chacune de ces éventualités prête à interprétation :

Dans le premier cas : une production réduite d'indol au niveau de l'intestin, son arrêt au niveau du foie ou l'absence de transformation en indoxyle expliquent les taux faibles d'élimination.

Dans le deuxième cas : malgré le taux plus ou moins important de la rétention d'indoxyle dans le sérum, le rein ne semble capable d'éliminer que des quantités insignifiantes. Ce fait a, à notre avis, une haute signification : il caractérise une grave insuffisance rénale.

Par contre, nous n'avons jamais observé d'élimination massive d'indoxyle, même au cours de fortes indoxylémies.

Dans le troisième cas : la formation d'indol est importante et l'élimination normale : le rein a gardé son pouvoir d'élimination pour l'indoxyle.

Dans le quatrième cas : indoxylémie et indoxylurie sont très variables selon la source de l'indol.

C'est là un fait très connu : « Né de la désintégration putréfactive des albumines dans l'intestin, l'indoxyle représente un élément intermittent et irrégulier des urines parce qu'il est l'esclave des putréfactions intestinales dont il suit aveuglément les capricieuses oscillations » (THIERS).

DERRIEN opposait la rétention des corps azotés *irréguliers* (à production irrégulière) comme l'indoxyle, à celle des composés azotés réguliers comme l'urée, l'acide urique, la créatinine.

Sur les 10 autres cas étudiés parallèlement en dehors des néphrites chroniques azotémiques, *sans qu'il y ait jamais hyperindoxylémie*, nous avons observé des chiffres d'indoxylurie *extrêmement variables* (habituellement entre 5 et 20 mmgrs).

variables d'un malade à l'autre,

variables d'un jour à l'autre.

Les taux les plus élevés ont été notés :

au cours d'une affection hépatique (ictère infectieux à B. d'Eberth : 80 mmgrs),

au cours de deux cas d'occlusions intestinales : 60 mmgrs et 100 mmgrs.

En définitive : le fait déjà signalé par RATHERY et SIGWALD, SÉRANE, GIRAUD : *fortes indoxylémies avec faible élimination indoxylurique*, nous semble l'élément le plus remarquable. Il prend une haute signification biologique et clinique.

Preuve d'une grave insuffisance rénale, il semble en relation avec un symptôme important de la maladie la décoloration des urines — BECHER a montré que le rein brightique se trouvait incapable d'oxyder en pigment jaune normal un propigment incolore qui, seul, existe dans les urines de la néphrite chronique.

Nous ne pouvons, dans cet exposé clinique, étudier plus en détail le problème des pigments chromogènes de l'urine, sur lequel nous reviendrons par la suite.

5° *L'indoxylémie et les autres tests d'insuffisance rénale.*

Si nous avons, dans nos observations, surtout envisagé l'étude comparative de l'indoxylémie avec l'azotémie, nous avons également tenté, dans un grand nombre de cas, d'apprécier la valeur de l'indoxylémie par rapport aux autres tests d'insuffisance rénale et aux autres dosages bio-chimiques pratiqués dans les néphrites chroniques.

a) *La constante d'Ambard.* — Dans 12 cas, les taux ont pu être suivis parallèlement. *La constante s'est toujours montrée plus sensible* que la réaction de Jolles.

Dans 10 cas, alors que la réaction de Jolles était encore négative dans le sérum, la constante se révélait déjà manifestement élevée.

En voici les chiffres : 0,19, 0,10, 0,24, 0,37, 0,13, 0,14, 0,29, 0,15, 0,29, 0,16.

Dans deux cas, l'indoxylémie était pathologique (2 mmgrs et 5 mmgrs), la constante était également très anormale (0,41 et 0,32), mais l'insuffisance rénale était déjà évidente dès ce stade.

b) *Les trois méthodes de choix d'exploration rénale* se sont en règle générale révélées plus précoces et plus fines que la réaction de Jolles dans le sérum comme épreuves initiales.

L'épreuve de Van Slyke : Dans 8 cas, en effet, l'épreuve de l'épuration uréique présentait des taux nettement anormaux, alors que l'indoxylémie restait inférieure à 1 mmgr.

L'épreuve de l'élimination de Phénolsulfonephtaléine a pu être étudiée comparativement dans 16 cas.

Dans 12 cas, dès les premiers dosages colorimétriques, nous observâmes des taux nettement pathologiques, et, ceci, dans des ordres de grandeur tout à fait analogues, ainsi citons plusieurs cas :

Au stade initial : Indoxylémie à 1 puis 2 mmgrs pour une phénolphtaléine à 30 %.

Indoxylémie devenant franchement pathologique :
1 mmgr. pour une phénolphtaléine à 25 %.

A une phase plus avancée : Indoxylémie à 5 mmgrs pour Phénolphtaléine à 20 %.

Indoxylémie à 10 mmgrs pour Phénolphtaléine à 25 %.

Indoxylémie à 5 mmgrs pour Phénolphtaléine à 5 %.

Indoxylémie à 15 mmgrs pour Phénolphtaléine inférieure à 5 %.

Dans 4 cas, l'épreuve de la phénolphtaléine fut plus sensible que la réaction de Jolles.

Jamais l'inverse ne fut observé.

Nous avons observé des résultats sensiblement analogues et concordants pour les deux épreuves, la recherche de l'indoxylémie restant un peu moins sensible que l'élimination colorée. Cette conclusion est assez différente de celle de Guy LAROCHE : « Les comparaisons de l'indoxylémie avec l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine ont montré d'une façon générale qu'il ne semblait pas y avoir de parallélisme entre l'une et l'autre, sauf cependant dans les azotémies supérieures à 1 gr. et dans les azotémies de vieillards ».

Guy LARCHE, SCHULMANN et DESBORDES n'ont vu, en effet, que deux indoxylémies légères parmi les douze vieillards chez lesquels l'épreuve de la P. S. P. a donné une élimination de 35 % et au-dessus, alors que chez 17 sujets pour lesquels l'épreuve avait donné une élimination de 20 à 30 %, ils ont

trouvé dix fois la présence en excès d'indoxyle dans le sérum. Enfin, chez 7 sujets dont l'élimination de la phénolphtaléine n'était que de 10 % et au-dessous, l'indoxyle était en excès six fois, et cinq fois fortement. Ils avaient conclu que, chez les vieillards, l'hyperindoxylémie est d'autant plus fréquente que le taux d'élimination de la phénolsulfonephtaléine est abaissé (Guy LAROCHE).

L'épreuve de concentration de Volhard : la troisième épreuve de la « triade » d'investigation rénale nous a paru, par contre, sans discussion, être *toujours beaucoup plus sensible* que la réaction de Jolles dans le sérum.

Sur 10 cas observés de néphrite avec indoxylémie encore normale, l'épreuve de concentration était déjà nettement anormale.

6° Indoxylémie et autres recherches biologiques.

Par rapport à l'azote résiduel : HAAS observa des cas où il y avait une réaction d'Obermayer positive dans le sérum, malgré un azote résiduel normal; dans tous les cas où l'azote résiduel est élevé, l'indicanémie est augmentée, mais on ne note jamais l'inverse, c'est-à-dire une valeur basse d'indicanémie coïncidant avec un azote résiduel augmenté (A. BIGOT).

Nos dosages comparatifs sont par ailleurs trop peu nombreux pour que nous puissions en tirer de conclusions.

Les variations de l'indoxylémie nous ont cependant semblé indépendantes de la créatininémie, de la polypeptidémie, de la chlorémie et de la réserve alcaline.

c) SA VALEUR PRONOSTIQUE.

Dès les premières recherches, la notion d'une hyperindoxylémie fut considérée comme un symptôme redoutable chez un brightique.

Les auteurs allemands DORNER, TCHERTKOFF, ROSENBERG, lui attribuaient la plus haute gravité; OBERMAYER, sur 24 observations, rapporte 24 décès. Plus récemment, THIERS en France, BELTRAMETTI en Italie, reconnaissent à l'indoxylémie une grosse valeur pronostique, sans cependant lui donner la valeur d'un signe terminal.

Mais Guy LAROCHE fait très justement remarquer « qu'à l'heure actuelle, on ne peut plus se contenter de la positivité ou de la négativité de la réaction, le *taux* de l'indoxylémie est fort important à considérer ». Cet auteur cite 17 observations où l'indoxylémie était égale ou supérieure à 10 mmgrs, qui se sont terminées par la mort à brève échéance, de quelques jours à quelques semaines.

C'est au moment de tirer ces conclusions pronostiques, que nous regrettons le plus vivement qu'un certain nombre de nos observations, suivies depuis plusieurs mois, et même plusieurs années, aient été interrompues du fait des événements.

Voici cependant les éléments pronostiques que nous pouvions en tirer. Ces résultats se répartissent en trois groupes :

— 1° L'indoxylémie *est basse et varie entre 1 et 5 mmgrs*; c'est le cas le plus fréquent, c'est aussi le plus délicat à interpréter car le taux en est variable d'un examen à l'autre.

Certes, l'indoxylémie *peut régresser*, de même que l'azotémie; nous avons observé 3 cas où la réaction redevient négative dans le sérum et le reste par la suite.

Il est évident qu'un régime hypotoxique sévère doit être mis en œuvre très précocement.

Mais, en règle, *toute hyperindoxylémie apparaissant au cours d'une néphrite chronique correspond à une phase d'aggravation de la maladie*.

Dans 11 cas, nous avons noté ce fait de façon indiscutable.

Nous estimons que toute hyperindoxylémie, même passagère, est un symptôme défavorable, indiquant un trouble nouveau du fonctionnement rénal. A fortiori, lorsque l'indoxylémie se révèle élevée à plusieurs dosages répétés de semaine en semaine, on peut porter un pronostic sombre. Même s'il y a amélioration apparente, la néphrite vient de subir une nouvelle poussée d'aggravation réelle et irrémédiable. Et cette opinion se trouve renforcée par 2 de nos observations de néphrites chroniques dont l'évolution fut brusquement terminée par la mort au milieu d'un syndrome azotémique peu après l'apparition d'une indoxylémie modérée (2 à 3 mmgrs).

— 2° L'indoxylémie *atteint 5 mmgrs*.

Ce chiffre, évidemment un peu arbitraire, doit être retenu car il indique la limite à partir de laquelle l'indoxylémie prend une valeur formelle et fatale.

On peut le comparer au : 1 gr. de l'azotémie; comme lui, il constitue un « cap », une des étapes les plus décisives de la maladie.

Ici encore, l'interprétation peut être difficile.

Lorsque ce chiffre n'est atteint qu'à un seul dosage, on peut encore espérer une rétrocession.

Mais lorsqu'il est retrouvé à plus de 2 dosages espacés de 8 jours en 8 jours, le pronostic devient celui des grandes indoxylémies.

—3° *L'indoxylémie est très élevée*, supérieure à 3 mmgrs; 5, 10, 20 mmgrs sont des taux fréquemment observés dans les formes graves des néphrites chroniques.

Dans nos observations, 6 sont particulièrement typiques, où la mort survient à bref délai dans les jours ou les semaines suivantes.

La valeur de ces grandes hyperindoxylémies est d'autant plus grande qu'elle permet à coup sûr de prévoir l'issue fatale même en cas de variation du taux de l'azotémie; nous avons déjà insisté sur des cas de ces indoxylémies d'une remarquable fixité par rapport aux fluctuations de l'azotémie. Ce n'est pas là l'éventualité habituelle, mais c'est la plus frappante.

B. — EN DEHORS DES NEPHRITES CHRONIQUES

Il nous a été donné d'étudier surtout 3 affections rénales.

- les néphrites aiguës,
- les anuries,
- le rein polykystique.

1° DANS LES NÉPHRITES AIGUES.

Il est plus difficile de fixer des règles précises, en raison des étiologies et des pathogénies très variables qui en conditionnent l'apparition et l'évolution. Il intervient de plus des élé-

ments infectieux et toxiques qui débordent plus ou moins largement le cadre de la pathologie rénale.

D'ailleurs, les conclusions des différents auteurs qui ont étudié la question sont assez dissemblables.

Pour CASTAIGNE : « Dans les néphrites aiguës graves, l'indoxylémie est de règle, mais ne permet pas — non plus que l'hyperazotémie même très accentuée — de porter un pronostic toujours très grave puisque les néphrites, même très indoxylémiques, peuvent guérir ; mais la régression de l'indoxyle doit permettre d'annoncer une amélioration et le traitement dirigé contre l'indoxylémie peut avoir une influence favorable sur l'évolution heureuse de ces néphrites ».

Pour Guy LAROCHE, GRIGAUT et SÉRANE : « Dans les néphrites aiguës, l'hyperindoxylémie est un fait très inconstant et ne s'observe guère que dans les formes graves, alors que l'azotémie est déjà élevée. Sur ces points, les opinions de ROSENBERG en Allemagne, de THIERS en France, de BELTRAMETTI en Italie, concordent avec la nôtre. La rétention indoxylrique est la première à disparaître lorsqu'il y a régression, ce qui peut se voir même avec des chiffres élevés ».

H. THIERS insiste sur l'inconstance de l'hyperindoxylémie.

Sur 14 observations, il n'observe que 2 cas avec indicanémie pathologique, encore que dans ces deux cas existait soit une oligurie, soit une anurie. Il souligne, après OBERMAYER et ROSENBERG le caractère *exceptionnel de l'hyperindoxylémie dans les néphrites aiguës*. « Lorsque la néphrite aiguë provoque une rétention indoxylrique et uréique, la première se constitue plus tardivement et disparaît plus précocement que la seconde : l'apparition d'une telle rétention au cours d'une néphrite aiguë indique une imperméabilité rénale particulièrement prononcée, c'est-à-dire de pronostic grave ; la disparition de la rétention indoxylrique constitue un signe d'amélioration plus précoce que la baisse de l'urée sanguine ».

Sur 8 observations de néphrites aiguës, d'origines diverses, nous relevons 5 cas avec hyperindoxylémie et 3 cas avec réaction de Jolles négative dans le sérum.

Sur ces 5 cas avec hyperindoxylémie, 4 ont évolué très ra-

pidement vers la mort: ils présentaient des chiffres élevés d'indoxyle (5, 10, 15 mmgrs) comme d'urée sanguine (2, 4, 5 grs).

Un cas évolua vers la guérison; il s'agissait d'une néphrite spirochétosique cependant très grave puisque l'azotémie resta pendant plus de 6 jours au-dessus de 3 grs, atteignant 5 gr. 15; et l'indoxylémie stable à 5 mmgrs.

Au bout de 10 jours, une crise urinaire remarquable se produisit avec décharge de quantité considérable d'urée et d'indoxyle. Le fait remarquable à noter ici fut que l'indoxylémie redevint normale bien avant l'azotémie (20 jours avant). Ce fut le premier signe favorable apparu à un stade où l'évolution paraissait devoir être rapidement fatale.

Parmi les cas n'ayant jamais présenté de réaction de Jolles positive dans le sérum, deux sont à retenir. Il s'agissait de néphrites aiguës typiques, l'une érysipélateuse, l'autre « a frigore » qui, malgré des signes cliniques tout à fait alarmants et une azotémie qui s'éleva à 2 gr. 45 dans l'un, et 0,90 dans l'autre cas, évoluèrent de façon favorable.

Nous pouvons donc conclure que, dans les néphrites aiguës :

- L'indoxylémie est inconstante;
- Sans avoir de valeur absolue, lorsqu'elle dépasse 5 mmgrs, elle comporte un pronostic très sombre;
- Sa régression est un des premiers symptômes d'une évolution favorable;
- Lorsqu'elle reste normale à des examens répétés, même si les signes cliniques et les taux d'azotémie sont alarmants, on peut espérer la guérison.

2° DANS LES ANURIES.

« A condition que l'organisme continue à produire de l'indoxyle, la réaction de Jolles est positive; ce corps, continuant à être absorbé au niveau de l'intestin cesse d'être éliminé par l'émonctoire rénal. Les auteurs allemands admettent que, dans ce cas, les rétentions d'urée, de créatinine et d'indican sont parallèles » (H. THIERS).

Cet auteur n'accorde pas une grande valeur à la réaction dans les anuries.

Sur 4 cas étudiés par lui, dans 2 cas il existait rétention; dans 2 cas, il y avait réaction négative ou très faible, et ceci malgré les symptômes urémiques graves et l'évolution fatale. L'indoxylémie serait trompeuse parce que ses variations pourraient être liées à celles de la production intestinale de l'indol.

Dans les 6 observations d'anurie que nous avons pu étudier de près, *l'indoxylémie s'est toujours montrée élevée*, dépassant 5 mmgrs, atteignant 11, 15, 18 mmgrs.

Sans pouvoir affirmer qu'elle soit absolument *constante*, nous lui attribuons par contre dans les anuries une *très haute valeur pronostique*.

En effet, dans 4 cas rapidement mortels, l'hyperindoxylémie progressait suivant des taux réguliers, beaucoup plus stables que les taux d'urée, pour atteindre des chiffres considérables.

Il ne nous a pas semblé que les taux de l'urée et de l'indoxyle correspondent entre eux.

Voici quelques chiffres relevés :

INDOXYLE	URÉE
11 mmgrs	3 gr. 95
12 mmgrs	5 gr. 90
18 mmgrs	5 gr. 95
15 mmgrs	7 gr. 08

Mais dans les anuries encore, nous a paru ce fait digne d'être souligné : une réaction de Jolles faiblement positive, une régression rapide de l'indoxylémie sont des symptômes de bon augure.

Dans 2 observations, malgré des symptômes de haute gravité, la baisse de l'indoxylémie a annoncé la guérison bien avant la clinique et le taux d'azotémie. Insistons encore sur la précocité de cette régression : dans un cas, la réaction de Jolles est redevenue négative alors que l'urée était encore à 1 gr. 73, dans l'autre à 2 gr. 11.

Pour ces raisons, l'étude de l'indoxylémie nous paraît du plus grand intérêt dans les anuries, plus peut-être encore que l'azotémie.

3° DANS LE REIN POLYKYSTIQUE.

Nos observations sont, à notre connaissance, les premières où l'on ait pu étudier de façon prolongée les variations de l'indoxylémie.

Deux conclusions s'en dégagent :

— L'hyperindoxylémie y atteint des taux considérables : c'est dans un de ces cas que nous avons obtenu le chiffre de 55 mmgrs

— Cette hyperindoxylémie, même retrouvée de façon durable supérieure à 5 et même 10 mmgrs, n'a nullement ici la valeur pronostique fatale qu'elle a dans les néphrites chroniques. On peut même dire que dans une néphropathie chronique diagnostiquée comme néphrite chronique et présentant des taux anormalement élevés d'urée et d'indoxyle, il y a intérêt à reprendre les symptômes et envisager l'hypothèse de Rein polykystique.

— Le fait le plus frappant demeure, exactement comme pour les produits uréiques, l'extraordinaire tolérance de l'organisme aux corps indolés. Pendant plusieurs mois, ces malades peuvent continuer une vie active, sans gros troubles fonctionnels, malgré une azotémie à 3 grs et plus, et une hyperindoxylémie atteignant 20 ou 30 mmgrs.

★★

Arrivé au terme de cette étude clinique, il nous reste à signaler trois points particuliers.

1° LA DIFFUSIBILITÉ DE L'INDOXYLE.

Elle est contestée par OBERMAYER, POPPER, DORNER. DERRIEN et GIRAUD ont, par contre, observé le passage de l'indoxyle dans le liquide céphalo-rachidien.

GIRAUD et Mlle GIRAUD constatent que l'indoxyle passe aisément dans le liquide pleural. « Le fait même de la diffusibilité ne paraît pas contestable, mais les lois de la diffusibilité de l'indoxyle ne peuvent être encore données » (GIRAUD).

L'indoxylorachie ne s'observe guère que dans les cas graves, alors qu'il existe une très forte indoxylémie. Dans une de nos observations, nous avons noté une indoxylorachie à 2 mmgrs pour une indoxylémie à 15 mmgrs.

Par contre, dans un autre cas, nous relevons un chiffre d'indoxyle de 5 mgrs dans le liquide d'ascite, égale au chiffre de l'indoxylémie.

2° SA VALEUR COMME ÉLÉMENT DE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL entre le rein cardiaque et le rein brightique.

THIERS insiste sur cette notion et affirme que la rétention d'indoxyle signe la néphrite chronique. Son absence, alors que les urines contiennent de l'indoxyle, est un argument de poids en faveur du rein cardiaque.

Nos observations confirment ces données : jamais nous n'avons noté de réaction de JOLLES positive dans le sérum de malade atteint d'affection cardio-vasculaire sans néphrite associée.

3° DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES ont été tentés pour lutter contre la production d'indol.

GIRAUD insiste sur l'utilité de la désinfection intestinale chez les néphritiques et la mise en œuvre de tous les moyens destinés à modifier les putréfactions génératrices des sulfo-éthers.

Plusieurs méthodes ont été proposées :

— Instillation rectale, goutte à goutte, d'eau de Gübler (CARNOT).

— Instillation rectale d'un mélange à partie égale d'eau de Gübler et de sérum glucosé isotonique à 47 pour 1.000 (DERRIEN, GIRAUD).

— Ou d'eau de Gübler isotonisée en ajoutant 22 gr. 80 de glucose par litre (GIRAUD).

Ces auteurs recommandent 10 instillations quotidiennes consécutives de 300 cc. de cette solution.

Les buts recherchés sont ainsi définis par GIRAUD : l'eau chlorurée doit aider à la réhydratation et à la rechloruration ; le complexe magnésien doit contribuer à la modification des putréfactions intestinales ; le glucose, enfin, intervient par ses qualités nutritives, anticétogènes et diurétiques.

Quoi qu'il en soit, l'action thérapeutique serait tout à fait nette.

Certaines cures thermales, en particulier Saint-Nectaire, auraient une action très favorable.

« La régression de l'indoxylémie serait souvent obtenue, surtout lorsque son taux n'excède pas 5 mgrs. » (SÉRANE).

★★

La guerre nous a forcé d'interrompre nos étude cliniques ; nombre d'observations n'ont pu être complétées. Néanmoins, nous avons assez réuni de faits pour nous permettre des conclusions suffisamment étayées.

A cette partie *clinique* devait faire suite une partie expérimentale et une partie chimique.

Au point de vue *chimique* nous avons essayé de sensibiliser la réaction de JOLLES ; de nombreux corps ont été mis à l'épreuve ; certains nous ont donné des résultats satisfaisants. Nous avons surtout tenté de mettre en lumière la genèse de l'indoxyle et des dérivés indolés, le métabolisme de l'indol nous ayant paru comme un facteur biologique de premier plan, peut-être un peu méconnu, dans les néphrites chroniques.

Au point de vue *expérimental*, nous avons tenté de discerner le rôle respectif du foie et du rein dans les transformations successives de l'indol en indoxyle.

Ces essais, malheureusement incomplets, ne pourront être parachevés que dans des jours meilleurs.

CONCLUSIONS

Nous avons surtout tenté de fixer la valeur de l'indoxylémie, en elle-même et par rapport aux autres tests d'insuffisance rénale. Il est essentiel de préciser les renseignements que l'on peut en tirer, car c'est vouloir discréditer une telle méthode que de l'employer sans discernement, de lui demander plus qu'elle ne peut donner.

1° LA RECHERCHE DE L'INDOXYLÉMIE mérite de passer dans la pratique courante : c'est en effet une méthode facile à mettre en œuvre (son dosage allant de pair avec celui de l'urée sanguine). La réaction de JOLLES est sensible, précise, et à la portée de tout laboratoire.

2° L'HYPERINDOXYLÉMIE est un signe de grosse valeur en faveur d'une insuffisance rénale.

3° DANS LA NÉPHRITE CHRONIQUE AZOTÉMIQUE :

a) *Elle est inconstante.* La rétention ne peut avoir lieu que si la production de dérivés indolés persiste. Or cette production dépend de facteurs extra-rénaux essentiels : intestinaux et hépatiques. La rétention indoxylrique n'est donc pas un reflet permanent ni exact de l'imperméabilité rénale.

b) *Elle est peu précoce* ; apparaissant habituellement lorsque l'urée sanguine atteint 0 gr. 70, elle devient surtout nette à partir de 1 gr. Elle nous semble nettement moins sensible que l'épreuve de concentration de VOLHARD, l'épreuve de VAN SLYKE, la constante d'AMBARD, et même que la phénolsulfonephthaléine.

c) *Son apparition* constitue un élément de pronostic fâcheux ; elle signifie une nouvelle aggravation de la fonction rénale.

d) *Sa valeur pronostique* : une *hyperindoxylémie persistante* chez un Brightique, est toujours un facteur pronostique grave.

— Lorsque le taux en reste bas, inférieur à 5 mgrs, la régression peut s'observer.

— Lorsque les taux atteignent et dépassent 5 mgrs à plusieurs examens, le pronostic est fatal à brève échéance.

e) *Par rapport à l'azotémie*, c'est en règle générale dans les plus grandes urémies que l'on observe les plus grandes indoxylémies. Les rapports des taux respectifs d'urée et d'indoxyle varient selon le stade de la néphrite.

— Au début, on note discordance et divergence.

— Puis les taux tendent à s'égaliser.

— A la phase terminale : concordance et parallélisme des taux représentent l'éventualité la plus fréquente.

— Il faut retenir, enfin, la remarquable fixité des taux de l'indoxylémie en comparaison des chiffres variables et de la courbe « oscillante » de l'azotémie, souvent observés à une phase avancée de la maladie.

f) *Par rapport à l'indoxylurie*.

Il existe des indoxyluries considérables sans hyperindoxylémie.

Le fait le plus caractéristique nous a semblé être le taux anormalement bas de l'indoxylurie au cours de grandes indoxylémies.

4° DANS LES AUTRES NÉPHRITES CHRONIQUES.

Qu'il s'agisse de néphrite albuminurique, œdémateuse ou hypertensive, lorsque les fonctions d'excrétion azotée sont normales, jamais nous n'avons observé d'indoxylémie apparente à la réaction de JOLLES.

5° DANS LES NÉPHRITES AIGÜES.

Contrairement à l'opinion classique des auteurs allemands qui affirmait le caractère exceptionnel de l'hyperindoxylémie dans les néphrites aiguës, d'après nos observations, nous pouvons conclure que :

— L'hyperindoxylémie existe fréquemment.

Lorsqu'elle atteint et dépasse 5 mgrs à plusieurs examens, elle comporte un pronostic très sombre.

— La régression est un symptôme précoce d'évolution favorable.

— Lorsque l'indoxylémie reste inférieure à 1 mmgr., on peut espérer la guérison, même si les signes cliniques et les taux d'azotémie sont alarmants.

6° DANS LES ANURIES.

Nous avons, dans toutes nos observations, noté une hyperindoxylémie parfois considérable.

— Sa progression régulière est un indice certain de terminaison rapide.

— Sa régression, qui est plus précoce que celle de l'urée, annonce, en règle générale, une évolution favorable.

7° DANS LE REIN POLYKYSTIQUE.

C'est là que nous avons observé les taux maxima d'indoxylémie.

Mais, pas plus que l'urée, l'indoxylémie n'y présente de valeur pronostique, étant donné l'extraordinaire tolérance de ces malades aux rétentions de produits toxiques uréiques et indolés.

Vu :

LE DOYEN :

TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

PASTEUR-VALLERY-RADOT.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- A.-Y. ALTGAUZEN. — New method for quantitative determination of indican in urine and in blood. (*Vraechdelo* 19 : 619-622, 1936.)
- G. BAAR. — Indicanémie. (*M. J. et Record*, 121, 677-679, 3 juin 1925.)
- C. BECCARDI et F. GHERARDI. — Signification dans les maladies urinaires et comme test de fonctionnement rénal. Etude clinique expérimentale. *Policlinico* (S. Chir.), janvier 1938-45.
- BECHER. — Ueber indikanretention in den gewebe. (*Deutsche Archiv. V.-F. Klin. Med. Leipzig*, 1919, CXXIX, 8.)
- Ueber die verteilung des Indikans im organismus unter normalen und pathologischen verhältnissen. (*Deutsche Archiv. f. Klin. Med. Leipzig*, 1920, CXXX, p. 325.)
- *Deutsche Archiv. f. Klin. Med. Leipzig*, 1924, CXXXV, p. 222.
- BELTRAMETTI. — *Clinica medica italiana*, juin 1932, p. 43.
- A. BIGOT. — L'Indol et ses dérivés en Biologie. (*Thèse Nancy*, 1934.)
- BÖHM et GRÜNER. — Dosage quantitatif de l'indican sérique au moyen du « stufen-photomètre ». (*Klinische Wochenschrift*, 28 mars 1936, p. 450.)
- Dosage photométrique de l'indican dans 1 cc. d'urine, d'après la réaction de Rose Exton. (*Klinische Wochenschrift*, 5 septembre 1936, p. 1279.)
- BLUMENTHAL et ROSENFELD. — Ueber die entstehung des indicans im thierischen organismus. (*Charité Ann. Berl.*, 1903, XXVII, p. 46-58.)
- BROCHER (J. E. W.). — Presence of indican and of aromatic subcutaneous in extreme cardiac decompensation and morphine poisoning. (*Klin. Wochens.*, 10 : 294-297, 14 fév. 1931.)
- BROCKMEYER. — Dosage quantitatif de l'indican du sérum sanguin. (*Klinische Wochenschrift*, n° 26, 30 juin 1933.)
- Dosage quantitatif à l'indican dans l'urine. (*Klinische Wochens.*, n° 41, XI, p. 1713, 8 octobre 1932.)
- L. BUSSALAI. — Indicanemia e funzionalita renale in alcune dermote si e specialmente nell' eczema (note preventiva). (*Dermosifilografie*, 2, 169-178, avril 1927.)

- S. CABBINI. — Il comportamento dell' indicane nel sangue degli individui presunti sani e normali. (*Morgagni*, 68, 1409-1413, 7 novembre 1926.)
- Il comportamento dell' indicane nel sangue degli individui presunti sani e normali. (*Morgagni*, 68, 1473-1486, 21 novembre 1927.)
- S. CABBINI. — L'indice di eliminazione renale dell' indicano. Rapport tra indicano e urea nel sangue. (*Pensiero Med.*, 1932, 21-33-43.)
- L. CAPOREALI. — Sul indacanemia pro e post-operatoria. (*Piner va Med.*, 7, 1420-1430, 31 déc. 1927.)
- J. CHAUMERLIAC. — Recherches sur quelques propriétés physico-chimiques du sang chez les néphritiques et les hypertendus. (1 vol., Paris, Masson, 1929.)
- M. CASTEX et M. STEINGART. — *Archiv. argentin. u. enfermandes del apparate digest. y de la nutrition*, 1928, 8, p. 403.
- DELHAYE. — Indoxylémie et indoxylurie. (*Société Royale de Médecine d'Anvers*, séance du 24 octobre 1935, in *Bruxelles Médical, Revue Hebdomadaire des Sciences Médicales et Chirurgicales*, 15 décembre 1935.)
- Valeur pronostique de l'indoxylémie dans les néphrites. (*Le Scapel*, 89, 46, 2352, 14 novembre 1936.)
- DERRIEN. — *Société Chim. de France*, juin 1910.
- *Société Chim. de France*, juillet 1916.
- DERRIEN et Mlle GIRAUD (M.). — *Société Chim. de France*, avril 1917.
- DORNER. — *Deutsche Archiv. für Klinisch. medizin.*, 1914, 113, p. 342).
- J. DESBORDES. — Les tests de l'indoxylémie et de l'indoxylurie. (*Bulletin des Sciences pharmacologiques*, n° 7, juillet 1934.)
- M. ECK et J. DESBORDES. — Sur l'hépatonéphrite expérimentale du lapin, valeur comparée de l'azotémie et de l'indoxylémie. (*Bulletin de la Soc. de Chim. Biologique*, 17, 344-347, février 1935.)
- E. EICK. — Blood indican in renal insufficiency, colorimetric determination for indican. (*Deutsche zeitsch. f. chirurg.*, 192, 330-333, 1925.)
- EIGENBERGER (F.). — Zur praktischen Bedeutung der Blutindikanbestimmung nach Jolles Hass. (*Zentralblatt. f. Innere Med. Leipzig.*, 1922, XLIII, p. 445.)
- H. EUFINGER. — Reststickstoff und Indikan bei den Schwangersch aftoxikosen. (*Zeitsch. f. Geburtsh. u. Gynak.*, 95, 201-208, 1929.)
- H. EUFINGER and C. W. BADER. — Incanemia and its significance as kidney function test in pregnancy. (*Archiv. f. gynak.*, 128, 309-317, 1926.)

- A. FARA. — Interne all iperindacanemia. (*Policlin. Roma*, 1917, *Sez. med.*, p. 385.)
- R. A. FERRARI. — Indicanemia de la gestacion porto y perperie. (*Rev. Sud Amer. de Endocrinol.*, 18, 690-701, 15 octobre 1935.)
- J. GAVRILA et MIKAILEANU. — L'indicanemie dans les néphrites. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 120, 358-360, 1935.)
- L'indicanémie dans les néphrites. (*Annales de Médecine*, n° 1, janvier 1937.)
- L'indicanémie dans les néphrites. (*Société de Biologie de Cluj.*, séance du 28 juin 1935, in *C. R. de la Société de Biologie*, n° 31, 1935.)
- G. GIRAUD. — *Journal Médical Français*, 1930, p. 329.
- G. GIRAUD, M. GIRAUD et P. MONNIER. — *Journal Médical Français*, 1933, p. 234.
- G. GIRAUD et Mlle GIRAUD. — *Paris Médical*, 1, 1914.
- Mlle GIRAUD. — *Thèse de Médecine*, Montpellier, 1917.
- G. GIRAUD. — Rétention indoxylémique et néphrite chronique. (*Journal Médical Français*, septembre 1930, p. 329.)
- G. GIRAUD, Mlle M. GIRAUD et P. MONNIER. — De la signification de l'indoxylémie au cours des rétentions azotées d'origine rénale, considérations pathogéniques, cliniques et thérapeutiques. (*Journal Médical Français*, t. XXII, n° 7, juillet 1933.)
- G. GIRAUD. — Rétention indoxylémique et néphrite chronique. (*Journal Méd. Français*, 19, 329-331, sep. 1930.)
- A. GRIGAUT. — El indoximetro y su uso en el Laboratorio. (*La Farmacia moderna*, 25 septembre 1935.)
- GRUBER. — Dosage de l'indican sérique. (*Wiener Mediz. Wochens.*, LXXXII, n° 40, p. 1253, 1^{er} oct. 1932.)
- HAAS. — *Deutsche Archiv für klinische Medizin*, 1916, 119, u. 177.
- *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1917, 42, p. 1363.
- Ueber indikanemia. (*Münchener Med. Wochens.*, 1915, LXII, p. 1043.)
- Der indikangehalt des menschen blutesunter normalen und pathologischen zustanden. (*Giessen*, 8°, Leipzig, 1916.)
- HEIM et TCHERTKOFF. — *Revue Médicale de la Suisse Romande*, 1918, 38, p. 15.
- HEITZ BOYER et GRIGAUT. — Procédé de dosage, indoxylomètre. (*Journal Médical Français*, n° 7, juillet 1933.)
- Indoxylurie, test urinaire du fonctionnement intestinal. Signification et intérêt dans le syndrome entéro-rénal. (*Journal Médical Français*, n° 7, juillet 1933.)
- K. HELLMUTH. — Untersuchungen ueber indicanemia am ende der schwangerschaft. (*Klin. Wochens. Berlin*, 1923, II, p. 1118.)
- S. HENSEL. — Serum indican of mother and child at end of normal prognancy. (*Zeitsch. f. Geburth. u. gynak.*, 98, 276-290, 1930.)

- HERVIEUX. — Recherches de l'indoxyle dans le sang. (*C. R. Société de Biologie*, 1904, p. 662, LVI.)
- Recherches biochimiques sur l'indol et l'acide glycuronique. (*Thèse des Sciences*, p. 64, Paris, 1908.)
- T. HIRAI. — On influence of experimental nose dyspnea on formation of indican. (*J. Orient. Med. Abstr. sect.*, 25, 67, octobre 1936.)
- B. A. HOUSSAY, P. MAZZOCCO et D. POTICK. — Origine de l'indoxyle sang. (*Société de Biologie de Buenos-Ayres*, 4 octobre 1934, in *C. R. Soc. Biol.*, n° 38, 1934.)
- Rôle des organes dans l'élimination de l'indoxyle sanguin. (*Soc. de Biol. de Buenos-Ayres*, 4 octobre 1934, in *C. R. Soc. de Biol.*, n° 38, 1934.)
- Phénolémie et indoxylémie, origine, signification et régulation. (*The American Journal of the Medical Sciences*, novembre 1936.)
- B. A. HOUSSAY, V. DEULOFFU et P. MAZZOCCO. — Organes qui règlent l'indolémie et l'indoxylémie après les injections d'indol. (*Société de Biol. de Buenos-Ayres*, séance du 4 avril 1935, in *Revue de Biologie et de ses filiales associées*, n° 23, 1935.)
- JAFFE. — *Archiv. für die gesamte Physiologie*, 1870, 53, p. 448.
- JOLLES. — *Zeits. für physiologische Chemie*, 1915, 94, p. 79.
- *Zeits. für physiologische Chemie*, 1915, 95, p. 29.
- Ueber den Nachweis von Indikan mittels alkoholischer Thymollosung und über Indi anemia. (*Arch. de Pharm.*, 266, 40-44, janvier 1928.)
- JOLLES et E. SCHWANK. — Beitrag zur dartsellung des indoxylschwefel sauren kaliums (Indican). (*Biochem. zeitsch. Berlin*, 1915, LXVIII, p. 347.)
- *Biochem. zeitsch. Berlin*, 69, p. 467.)
- Y. KISCHI. — Experimental studies on indican formation. (*Tohoku, J. Exper. ed.*, II, 504-543, nov. 1928.)
- KLEIN. — *Medizinische Klinik*, 1925, 21, n° 22.
- KLEIN et MALHER. — Comportement de l'indolémie, après absorption d'indol. (*Medizinische Klinik*, 9 août 1935, p. 1042.)
- Indicanemia and its relation to insufficiency, of kidneys, and cleavage of proteins. (*Med. Klinik*, 21, 816-819, 29 mai 1925 ; *J. A. M. A.*, 85, 860, 12 septembre 1925.)
- O. KLEIN. — Relation of indicanemia to retention and to toxic protein cleavage in insufficiency of kidneys ; pathogenesis of uremia. (*Zentralblatt f. inn med.*, 46, 1137-1163, 28 novembre 1925.)
- S. L. KOPELOFF et N. KOPELOFF. — Indican as influenced by bacillus ac dophilltherapy. (*Proc. Soc. exper. Biol. and Med.*, New-York, 1922, 23, XX, p. 380.)

- A. KROKIEWICZ. — Determining amount, of indican und blood serum in prognosis of nephritis. (*Polska gazeta lekarska*, 6, 335-337, 1^{er} mai 1927.)
- Ueber den prognostischen Wert des indicans im Blutserum bei Nierenentzündungen. (*Wirschow's archiv f. pathol. Anat.*, 266, 239-246, 1927.)
- KRAUTHAMMER. — *Thèse de Médecine*, Lyon, 1930.
- LABBÉ et G. VITRY. — Le métabolisme de l'indican, réponse. (*C. R. Soc. de Biologie, Paris*, 1907, LXIII, p. 316.)
- L. LAFRANCE, P. PARIS et P. VANSTEENBEAGHE. — Rôle des reins dans l'élimination de l'indoxyle ; comparaison avec l'élimination de l'urée. (*C. R. Soc. Biologie*, 1938, 127, 1317.)
- Guy LAROCHE et J. DESBORDES. — *C. R. Soc. de Biol.*, janvier 1932.
- *Annales de Médecine*, 1932, 32, p. 221.
- Guy LAROCHE et A. GRIGAUT. — Intérêt clinique du dosage de l'indoxyle dans le sang et dans les urines. (*Monde Médical*, n° 849, 15 juillet 1934.)
- Les renseignements cliniques fournis par le dosage de l'indoxyle du sang. (*Société de Médecine de Paris*, n° 7, 13 avril 1934, p. 247 et 258.)
- Indoxylémie. (*Soc. Médicale*, 18 avril 1937.)
- Indoxylémie dans les néphrites. (*Evian Médical*, an VI, n° 22, avril 1935.)
- Guy LAROCHE, A. GRIGAUT, BREHIER et J. DESBORDES. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, mars 1933, n° 11.
- Guy LAROCHE, A. GRIGAUT, SÉRANE et BREHIER. — L'indoxylémie, test d'insuffisance rénale, sa valeur sémiologique. (*Journal Médical Français*, n° 7, juillet 1933, p. 230.)
- Guy LAROCHE, E. SCHULMANN et J. DESBORDES. — L'indoxylémie chez vieillards. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 21 janvier 1933, n° 3, p. 290.)
- Guy LAROCHE et POUMEAU-DELILLE. — *Annales de Médecine*, 1932, 21, p. 349.
- LIVIERATO et SIMONETO. — *Acta medica Scandinavica*, 1930, 74, p. 59 : « De l'indicanémie et de l'hyperindicanémie, recherches cliniques et expérimentales ».
- E. MACCHIA. — Metode per desare l'indole nel sangue e negli escreti organici. (*Diag. et Tec. di lab.*, 6, 628-636, 25 août 1935.)
- L. MAGNANI. — Sull' indicano del sangue in gravidanza. (*Riv. Ital. di ginecol.*, 8, 668-682, fév. 1929.)
- L. MAILLARD. — Sur la nature de l'indican. (*C. R. Soc. de Biol. Paris*, 1903, LV, p. 332.)
- Dictionnaire de Physiologie de Charles Richet, 11, p. 132.
- *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mai 1910, p. 347.

- M. MANGUEL. — La reaccion xanthoproteica de Becher y la indicademia, su valer en la determinacion de la insuficiencia renal. (*Rev. med. Latino-Amer.*, 21, 1031-1044, juin 1936.)
- P. MARIN. — Iperindicanemia e insuffizienz renale. (*Policlin. Roma*, XXIX, sez. Med., p. 222.)
- P. MAZZOCCO. — Dosage de l'indol sanguin. (*Soc. de Biol. de Buenos-Ayres*, séance du 4 avril 1935, in *Revue de Biologie et de ses filiales associées*, n° 23, 1935.)
- METCHNIKOFF. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, 22, p. 929 ; 1910, 24, p. 785 ; 1913, 27, p. 893 ; 1914, 28, p. 89.
- D. MICHETTI. — L'indicanemia nelle nefiti il sua valore diagnostico e prognostico. (*Folia clin. chim. et micr.*, 2, 69-86, 25 mars 1927.)
- MILLE. — Signification clinique des variations de son taux dans l'urine et le sang. (*Thèse Bordeaux*.)
- L. MONFET. — L'indican, nature et théorie. (*C. R. Soc. de Biol. Paris*, 1903, LV, p. 1211.)
- B. L. MONIAS et P. SHAPIRO. — Value of indican determination in blood in cases of renal insufficiency. (*Archiv. f. Int. Med.*, 45, 573-585, avril 1930.)
- M. MUTO. — Die quantitative Vestimmung des Indikans im serum und Harn als Nierunfunktionsprobe und der chirurgie. (*Tohoku, J. Exper. Med.*, II, 57-60, juillet 1928.)
- OBERMAYER. — *Wien. Klin. Wochensch.*, 1890, p. 176.
- OBERMAYER et POPPER. — Ueber Uränie. (*Zeitschrift für klinische Med.*, Berlin, 1911, LXXII, p. 332.)
- J. OLIVET. — Histohämorenale Verteilungsstudien, Indol und Indicanverteilung (methoder Technik, Tieversuche-Ergebnisse). (*Zeitch. f. klin. med.*, 110, 195-206, 1929.)
- M. PAGET. — L'hyperindoxylémie. (*Journal de Médecine de Lille*, n° 17, p. 449, octobre 1934.)
- Henri PAILLARD. — La valeur de l'indoxylémie et de l'indoxylurie. (*Centre Médical Scientifique*, n° 1, janvier 1932.)
- Valeur de l'indoxylémie. (*Journal Médical Français*, janvier 1934.)
- A. G. PHOCAS. — L'indicanémie des néphritiques et la néphrite expérimentale. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 41, 576-581, mai 1927.)
- L'indicanémie des néphritiques et la néphrite expérimentale par l'indol. (*Archives de l'Institut Pasteur Hellen*, 2, 145-150, 1928.)
- L. PINELLI. — L'Indicano nel sangue in condizioni normal. (*Biochim. e terap. sper.*, 22, 563-567, 30 novembre 1935.)
- Valeur comme test de la fonction rénale. (*Clinique Méd. Ital.*, 68, 371-398, juin 1937.)

- S. H. POLAYES et E. A. ECKERT. — Observations on indican test on blood and urine in renal insufficiency. (*J. Lab. and Clin. Med.*, 20, 681-688, avril 1935.)
- PRON. — L'indice nitrique réactif de l'indican urinaire. (*Société de Médecine de Paris*, séance du 28 avril 1928.)
- RAPPOPORT-ENGELBERG. — Microméthode pour l'estimation de l'indicanémie. (*Klinische Wochen.*, XII, n° 2, p. 71, 14 janvier 1933.)
- RATHERY et DEROT. — *Gazette Médicale de France*, septembre 1932.
- RATHERY et SIGWALD. — Indoxylémie dans les néphrites. (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, 104, p. 1227.)
- ROSENBERG. — Ueber Indicanemia und Hyperindicanemia bei Nierenkranken, und Nierengesunden. (*München. Med. Woch.*, 1916, n° 4, p. 117.)
- *Archiv. für Experim. Pathologie und Pharmakologie, Leipzig*, 1916, 79, p. 265-284.
- d° 1920, p. 15.
- *Deutsches Archiv. für klinische Med. Leipzig*, 1917, p. 472-474.
- RUBSAMEN. — Ueber die Bedeutung des Indicanemia und Hyperindicanemia in der Schwangerschaft bei Nierenkranken, und Nierengesunden. (*Arch. f. Gynakl. Berlin*, 1922, CXVII, p. 397.)
- N. SAMMARTINO. — Sull' azione farmacologica e farmacoterapia del lievito fresco azione del lievito sull' indicanemia. (*Arch. di Farmacol. sper.*, 61, 12-23, 1^{er} janvier 1936.)
- E. SANADA. — Influence des hormones sexuelles sur la synthèse de l'indican. (*Folia Endocrinol. Japan*, 1937, 13-22.)
- SCHNEIDER. — Valeur de l'indoxyle urinaire dans la cure de Vittel. (*Société Hydr. et Climat. Méd. de Paris*, 16 avril 1934.)
- *Soc. de Méd. de Paris*, 11 mai 1934.
- H. SCHOLZ. — Beiträge zur Frage der Entstehung des Indicans im Tierkörper. (8° *Königsberg, i Pr.*, 1903.)
- L. SEERA. — Sul valore dell' indicanemia nell' esplorazione funzionale del rene. (*Archiv. Ital. di Urol.*, 8, 85-90, sept. 1931.)
- SÉRANE. — Indoxylémie dans la cure de Saint-Nectaire. (*Soc. Hydr. et Climat. Méd. de Paris*, 5 février 1934.)
- *La Pratique Médicale Française*, février 1934.
- SÉRANE et MAIRE. — Indoxylémie dans les néphrites chroniques. (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, n° 11, 3 avril 1933.)
- *Monde Médical*, 15 mai 1933.
- *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, mars 1933.
- H. SHARLIT. — Concentration of indoxyl compounds (indican) in blood. (*J. Lab. and Clin. Med.*, 20, 850-854, mai 1935.)
- K. SHIBAYAMA. — Ueber den Ursprung des Indicans im Blute des Fetus. (*Jap. J. M. Sc. tr.*, II, Biochem L, III, 117, 25 septembre 1927.)

- T. SHOJI. — Recherches sur les modifications subies par le nouveau-né au cours du développement sur la synthèse de l'indican. (*J. Biochem. Japan*, 1937, 26, 167.)
- E. SILVA. — A pesquisa de indican no sangue. (*Rev. Med. de Pernambuco*, 2, 296-297, août 1932.)
- G. SIRONI. — Valeur pronostique de l'indoxylémie dans les néphrites aiguës et chroniques et la sclérose rénale. (*Clinica Med. Ital.*, février 1938, 69.)
- S. P. SOLOMIN. — Clinical importance of indicanemia. (*Vrach. Gaz.*, 34, 609-610, 30 avril 1930.)
- J. DE SOUZA DO O'. — Semiologia da indicanemia em clinica urológica medico cirurgica. (*Rev. Brasil. de Med. e Pharm.*, 10, 70-93, 1934.)
- M. SZOUR. — Ueber der Klinische Wert der Wuantitativen Feststellung des Harnstoff und Indikangehaltes un Blutserum. (*Deutsches Med. Wochens.*, 53, 319, 18 février 1927.)
- TALAMON. — Indicanurie. (*Congrès de Médecine Française de Nancy*.)
- A. TARSITANO. — Sui rapporti tra indicanemia indicanuria e indole dello foci. (*Folia Med.*, 16, 1202-1219, 15 sept. 1930.)
- TERZANI. — *Giornale da Clinica Médica*, 1924, 5, p. 68.
- H. THIERS. — *C. R. Soc. Biol. de Lyon*, 1930, 103, p. 91.
 — *C. R. Soc. Biol. de Lyon*, 1931, 107, p. 162 et 643.
 — *La Pratique Médicale Française*, 1930, p. 13.
 — *Journal de Médecine de Lyon*, 1931, p. 241.
 — *Journal Médical Français*, 1933, p. 243.
 — A propos de la valeur pathogénique de l'indicanémie dans les urémies. (*Pratique Médicale Française*, n° 3 bis, II, 103-107, mars 1930.)
- M. TOMITA. — Condensation of ninhydrin with indoxyl (a new test for indican). (*Journ. Orient. Med. Shimmeichos, Manchuria*, 1924, II, p. 189.)
- TROISIER et BERTHELOT. — Dosage de l'indoxyle dans le sang (méthode de Troisier et Berthelot). (*C. R. Soc. de Biol.*, 1912, LXXII, p. 259 et 309.)
- J. TSCHERTKOFF. — Indikanemia und terämie (Azotämie). (*Deutsches Med. Wochens.*, 1914, n° 36, p. 1713.)
 — L'indicanémie symptôme d'insuffisance rénale. (*Revue Médicale de la Suisse Romande*, Genève 1917, p. 487.)
- UNDERHILL et SIMPSON. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1920, 44, p. 69.
- VIGNES. — Intérêt clinique de l'indoxylémie et indoxylurie. (*Progrès Médical*, 23 juin 1934.)
- A. VIGNOLO PALOMBELLA. — La curva della indicanemia nella polmonite lobare. (*Riforma Med.*, 43-54, 17 février 1927.)

- WIDAL, LEMIERRE, PASTEUR VALLERY-RADOT. — L'indicanémie dans les néphrites (vol. XVII, p. 183, du Nouveau Traité de Médecine de Roger, Widal, Teissier, Paris, Masson, 1929.)
- K. ZAMYSLOWA. — Die Bestimmung des Indicans und der Xanthropotein reaktion im Blute als methode der Nierenfunktionsprufung. (*Zeitsch. f. Klin. Med.*, 116, 732-745, 1931.)
- X... — L'indoxylémie, test d'imperméabilité rénale. (*Journal de Médecine de Lille*, n° 10, mai 1935.)

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Historique	13
I. L'Indoxyle et ses procédés de dosage.....	17
II. L'Indoxylémie Physiologique et Pathologique.....	23
III. L'Indoxylémie en Clinique.....	29
1. Dans les Néphrites chroniques azotémiques.....	30
Phase de début.....	30
Phase intermédiaire	38
Phase de grande azotémie.....	42
2. Dans les autres Néphrites chroniques.....	47
3. Dans les Néphrites aiguës et subaiguës.....	48
4. Dans les Anuries.....	53
5. Dans les autres affections rénales.....	56
6. En dehors des maladies des reins.....	59
IV. Discussion des résultats. Valeur de l'Indoxylémie.....	61
Dans les Néphrites chroniques azotémiques.....	61
En dehors des Néphrites chroniques.....	77
Conclusions	85
Bibliographie	89



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



